

Aus der Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E.-O. Riecken

**ALLERGISCHES ASTHMA BRONCHIALE
UND MONAT DER GEBURT**
**Vergleichende Untersuchung von Patienten
mit saisonaler und perennialer Allergie**

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eva Stawitzke
aus Berlin

Ingrid Stößer
aus Jüterbog

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E.-O. Riecken

ALLERGISCHES ASTHMA BRONCHIALE
UND MONAT DER GEBURT

Vergleichende Untersuchung von Patienten
mit saisonaler und perennialer Allergie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eva Stawitzke
aus Berlin

Ingrid Stöber
aus Jüterbog

Referent: Herr Prof. Dr. H. Michel

Korreferent: Herr Priv.- Doz. Dr. M. Stauber

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. 2. 1983

1	Mathematik	7
1.1	Mathematische Beweismethoden	7
1.2	Mathematische Beweismethoden: Induktion	8
1.3	Die Mengen der natürlichen, der ganzen, der rationalen, der reellen und der komplexen Zahlen	14
1.4	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	15
1.5	Die Grundlagen der Mengenlehre	16
1.5.1	Mengen	16
1.5.2	Mengenoperationen	17
1.5.3	Mengenrelationen	18
1.5.4	Mengenoperationen: Potenzmengen	19
1.5.5	Mengenoperationen: Kartesisches Produkt	20
1.5.6	Die Mächtigkeit der Mengen	21
1.6	Die Grundlagen der Logik	22
1.7	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	23
1.7.1	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	23
1.7.2	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	24
1.7.3	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	25
1.7.4	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	26
1.8	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	27
1.8.1	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	27
1.8.2	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	28
1.8.3	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	29
1.8.4	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	30
1.8.5	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	31
1.8.6	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	32
1.8.7	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	33
1.8.8	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	34
1.8.9	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	35
1.8.10	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	36
1.8.11	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	37
1.8.12	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	38
1.8.13	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	39
1.8.14	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	40
1.8.15	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	41
1.8.16	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	42
1.8.17	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	43
1.8.18	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	44
1.8.19	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	45
1.8.20	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	46
1.8.21	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	47
1.8.22	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	48
1.8.23	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	49
1.8.24	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	50
1.8.25	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	51
1.8.26	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	52
1.8.27	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	53
1.8.28	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	54
1.8.29	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	55
1.8.30	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	56
1.8.31	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	57
1.8.32	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	58
1.8.33	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	59
1.8.34	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	60
1.8.35	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	61
1.8.36	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	62
1.8.37	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	63
1.8.38	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	64
1.8.39	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	65
1.8.40	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	66
1.8.41	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	67
1.8.42	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	68
1.8.43	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	69
1.8.44	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	70
1.8.45	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	71
1.8.46	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	72
1.8.47	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	73
1.8.48	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	74
1.8.49	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	75
1.8.50	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	76
1.8.51	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	77
1.8.52	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	78
1.8.53	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	79
1.8.54	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	80
1.8.55	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	81
1.8.56	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	82
1.8.57	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	83
1.8.58	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	84
1.8.59	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	85
1.8.60	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	86
1.8.61	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	87
1.8.62	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	88
1.8.63	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	89
1.8.64	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	90
1.8.65	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	91
1.8.66	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	92
1.8.67	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	93
1.8.68	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	94
1.8.69	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	95
1.8.70	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	96
1.8.71	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	97
1.8.72	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	98
1.8.73	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	99
1.8.74	Mathematische Beweismethoden: Widerspruch	100

Für Hermann und Lothar

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	7
1.1 Einführung und Problemstellung	7
1.2 Humangenetik allergischer Erkrankungen - Ein geschichtlicher Überblick	8
1.3 Die Reifung des Immunsystems und der passive Erwerb von Antikörpern	14
1.4 Erscheinungsformen der allergischen Reaktionstypen nach GELL und COOMBS	19
1.5 Die Bedeutung der Immunglobulin-Spiegel für atopische Erkrankungen	22
1.5.1 Immunglobulin E	22
1.5.2 Immunglobulin G	25
1.5.3 Immunglobulin D	26
1.5.4 Immunglobulin M	27
1.5.5 Immunglobulin A	27
1.5.6 Die Rolle der T-Zell-vermittelten Immun- antwort bei atopischen Krankheiten	29
1.6 Die Bedeutung des HLA-Systems	31
1.7 Klinik und Verlauf des allergischen Asthma bronchiale	33
1.7.1 "Extrinsic"- und "Intrinsic"-Bronchialasthma	33
1.7.2 Beeinflussung durch unspezifische Faktoren	34
1.7.3 Pathomechanismen	36
1.7.4 Diagnostik und Therapie	37
1.8 Saisonale und perenniale Antigene	40
1.8.1 Die Hausstaub-Milbe als Antigen tierischer Herkunft	40
1.8.2 Der Pollen als Antigen pflanzlicher Herkunft	42

2	MATERIAL UND METHODE	45
2.1	Zusammenhang zwischen Allergie und Geburtsmonat	45
2.1.1	'Pro'	46
2.1.2	'Contra'	48
2.2	Methodik und Auswahlkriterien	50
2.2.1	Der Fragebogen	50
2.2.2	Die Patientenauswahl	51
2.2.3	Kriterien der Fragensauswahl	52
2.3	Statistische Grundlagen	55
3	ERGEBNISSE	57
3.1	Allergisches Asthma bronchiale und Geburtsmonatsverteilung	57
3.2	Beeinflussung der Ergebnisse	59
3.2.1	Geschlecht und Alter	59
3.2.2	Allergische Familienanamnese	62
3.2.3	Jahreszeit bei Erstmanifestation von Symptomen	63
3.2.4	Lebensalter bei Erstmanifestation von Symptomen	65
3.2.5	Erstmanifestation im Alter bis zu fünf Jahren	
3.3	Zusätzliche Ergebnisse	68
3.3.1	Jahreszeit der Erstmanifestation und vor- wiegendes Auftreten der Erkrankung	68
3.3.2	Erstmanifestationsalter und allergische Familienanamnese	69
3.3.3	Weitervererbung der allergischen Diathese	70
3.3.4	Atopische Dermatitis	71
3.3.5	Stillzeit und Keuchhusten	72
3.3.6	Therapie	77

4	DISKUSSION	80
5	ZUSAMMENFASSUNG	86
6	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	111
7	LITERATURVERZEICHNIS	125

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

Da die gegenwärtige Promotionsordnung fordert, daß aus einer Gemeinschaftsarbeit Einzelleistungen ersichtlich sein müssen, haben wir die Arbeit wie folgt aufgeteilt:

Seite 7 - 13, 22 - 30

Ingrid Stößer

Seite 14 - 21, 31 - 39

Eva Stawitzke

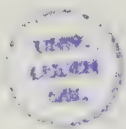
1 EINLEITUNG

1.1 Einführung und Problemstellung

Es ist nachgewiesen, daß die allergische Diathese, d. h., die Bereitschaft allergisch zu reagieren, vererbbar ist.

Hierüber gibt es bereits genügend wissenschaftliches Material; aber es besteht nach neueren Literaturkenntnissen noch eine gewisse Informationslücke hinsichtlich der spezifischen Antigenwahl bei genetisch prädisponierten Individuen.

In dieser klinischen Studie soll dieser Fragestellung hinsichtlich kontinuierlicher (perennialler) und intermittierender (kosaisonalen) Antigenexposition bzw. Sensibilisierung nachgegangen werden.



1.2 Humangenetik allergischer Erkrankungen - Ein geschichtlicher Überblick

Verfolgt man medizinhistorisch die konstitutionspathologische Entwicklung der Humangenetik menschlicher Allergien, dann ist ein kurzer geschichtlicher Überblick notwendig.

COCA (1920) unterscheidet die ererbte, in der Anlage begründete Atopie, wobei im allergischen Serum vorhandene, nicht präzipitierende Antikörper (Reagine) mit dem Antigen (Atopen) reagieren, von der klassischen Anaphylaxie, bei der anaphylaktische Antikörper oder Reaktionskörper erst gebildet werden. Diese Unterscheidung zwischen angeborener Atopie und erworbener Anaphylaxie begründet COCA damit, daß nur die Anaphylaxie, im Gegensatz zur Atopie, experimentell hervorgerufen werden könne (aktive Sensibilisierung). Nach dieser klassischen Atopielehre erkrankt also das disponierte Individuum unabhängig von einer allergischen Sensibilisierung in dem Augenblick, wo es mit dem Allergen in Kontakt kommt, da in seinem Blut auf natürlichem Wege angeborene Antikörper vom Reagintyp vorhanden sind. Es handelt sich um eine erbliche Empfindlichkeit eines oder mehrerer Schockgewebe gegenüber einem Allergen. Als solche Atopien bezeichnete COCA das Heufieber, das Bronchial-Asthma, die Neurodermitis und die Urticaria (24).

Später stellte sich jedoch heraus, daß Injektionen von Antigenen (Atopenen) den Reagingehalt des Blutes erhöhen. COCA ergänzte seine Meinung dahingehend, daß er auch Antigenreize (Sensibilisierung) für die Entstehung atopischer Reagine postulierte und daß nicht die Über-

empfindlichkeit an sich, sondern die Neigung zur Überempfindlichkeit erblich übertragen werde.

KÄMMERER bezeichnete diese Sensibilisierungsbereitschaft als "allergische Diathese". Vererbt wird nur die allergische Bereitschaft, während die Empfindlichkeit gegen ein bestimmtes Antigen offensichtlich immer erworben wird (50). Er verwendet die von HIS geprägte Definition: Diathese ist ein individueller, angeborener, oftmals vererbter Zustand, der darin besteht, daß physiologische Reize eine abnorme Reaktion auslösen und daß Lebensbedingungen, die von der Mehrzahl der Gattungen schadlos vertragen werden, krankhafte Zustände bewirken. KÄMMERER prägte demgegenüber den Begriff der allergischen Disposition, eine Bereitschaft zu allergischen Reaktionen, die kurzdauernd durch verschiedene post-fetale Einflüsse hervorgerufen sein kann und nicht dauernd in der ganzen Körperanlage begründet zu sein braucht.

DOERR umschrieb diese Überempfindlichkeitsreaktion mit "pathologische Steigerung der physiologischen Sensibilisierbarkeit des Menschen" (50).

HANSEN geht davon aus, daß alle Allergien in dem Sinne als "erworben" zu bezeichnen sind, als zu ihrer Manifestation außer einer vererbten Bereitschaft die Exposition gegenüber einem Allergen nötig ist. Er hält die Begriffe "angeboren" und/oder "erworben" zur Beurteilung der Erbproblematik der Allergie für unscharf und ungeeignet (40, 41).

Über die Vererbung der "Überempfindlichkeit, Anaphylaxie und Allergie und ihre Pathogenese" stellte auch der Engländer BRAY Untersuchungen an. Auch seine Ergebnisse lassen die wichtige Rolle der Vererbung erkennen. Die erbliche Belastung wird meist schon im frühen Kin-

desalter offenkundig und ist zweimal so oft auf die mütterliche als auf die väterliche Seite zurückzuführen.

Auch BALYEAT's Arbeit über den hereditären Faktor bei allergischen Erkrankungen zeigt, daß die Vererbung der wichtigste Entstehungsfaktor ist. Je früher ein Individuum sensibilisiert wird, desto leichter kommt es zur polyvalenten Sensibilisierung. Auch er kommt zu dem Resultat, daß nur die Fähigkeit zur Sensibilisierung (also die allergische Diathese) vererbt wird, nicht die spezifische Überempfindlichkeit selbst (39).

Die Allergiebereitschaft im engeren Sinne wird auf eine einzige Mendelsche Erbinheit, d. h., ein monohybrid sich vererbendes Gen bezogen. SPAIN und COOK (1924) belegten mit ihren umfangreichen Untersuchungen einen deutlichen Einfluß der Heredität. Sie untersuchten Fälle von Heufieber und Bronchialasthma mit positiven Hautreaktionen und positiver Familienanamnese und folgerten eine multiple Vererbung einzelner Teilantigene mit rezessiven wie auch dominanten Anteilen (94).

BUCHANAN hatte schon 1920 einen vollständig rezessiven, ADKINSON (1920) einen teilrezessiven Erbgang postuliert (2). Durch andere Untersuchungen, insbesondere durch HANHART (1934, 1940), konnte aber eine Dominanz im Erbgang der allergischen Diathese nachgewiesen werden (50).

WIENER, ZIEVE und FRIES (1936) stellten die Hypothese auf, daß ein intermediäres Verhalten der ebenfalls als monohybrid aufgefaßten Erbanlage zur Allergiebereitschaft vorliegt. Die Anlage zur allergischen Diathese wird durch ein einziges Paar alleler Gene mit den Symbolen H und h dargestellt. H bedeutet Freibleiben von

Allergie, h bedeutet Disposition zur allergischen Manifestation. Das homozygote Gen hh ist nach ihrer Ansicht für eine Allergiemanifestation vor dem 10. Lebensjahr verantwortlich, während die Heterozygoten Hh entweder latente Überträger oder nur ausnahmsweise, dann aber immer jenseits des 12. Lebensjahres, manifeste Allergiker sind (112).

Nach Ansicht anderer Autoren besteht jedoch kein Zusammenhang zwischen Alter bei Erkrankungseintritt und Krankungsvorgeschichte.

Nach SCHWARTZ (1952/53) beträgt die Penetranz des auch von ihm als dominant anerkannten Gens für die Allergiebereitschaft ungefähr 40 Prozent. Kinder aus der Verbindung eines Asthmatikers mit einem Nichtasthmatiker sind zu 50 Prozent Träger des Gens für die Allergiebereitschaft, so daß mit 20 Prozent behafteter Kinder zu rechnen ist, von denen 13 Prozent wiederum Asthma, 7 % Heufieber, Rhinitis vasomotorica oder Neurodermatitis manifestieren werden (91).

Die Häufung atopischer Erkrankungen in bestimmten Familien hat dazu geführt, daß eine hereditär-konstitutionelle Grundlage (atopische Konstitution) angenommen wird (93).

So erklärt sich auch das Auftreten an verschiedenen Schockorganen, d. h., von verschiedenen phänotypischen Manifestationen in einer Familie. Einerseits kann die allergische Disposition der Erfolgsorgane (Schockorgane) wechseln, andererseits kann Dominanz vorherrschen (z. B. "Asthmafamilien").

Eine relative Konstanz der Symptombildung bei der gleichen Person scheint vorhanden zu sein, d. h., die Vorbedingungen für die Organwahl scheinen relativ

fixiert zu sein: individueller Sensibilisierungs- und Auslösungsweg, individuelle Antigenwahl, individuell erworbene oder auch angeborene Organminderwertigkeiten. Jedoch ist der Allergiker konstitutionell vielfachen Neusensibilisierungen unterworfen, so daß sich das klinische Erscheinungsbild, nicht zuletzt auch durch zusätzliche nichtallergische Organschädigungen, hinsichtlich der Symptomatik ändern kann (36).

In einigen Sippen läßt sich eindeutig eine mehr oder weniger dominant vererbte Bereitschaft zur Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale nachweisen. Inwieweit dabei eine sogenannte "Organminderwertigkeit" oder, unproblematisch ausgedrückt, ein "Locus minoris resistentiae" die Vorbedingung ist, kann oft nicht eindeutig behauptet werden, da die Organdisposition fehlen oder wechseln kann (50).

Als disponierende Ursache für Pathogenese und Ätiologie des allergischen Asthma bronchiale postuliert HANSEN eine erhöhte allgemeine Bereitschaft von Gefäß-, Bindegewebe, Muskel- und Nervensystem auf allergische Reize zu reagieren (Permeabilitätsänderungen, spezifische Rezeptoren, etc.) und folgt damit BERGERS Definition einer leio-myodystonisch-exsudativ-entzündlichen Diathese bzw. Konstitution.

Die ererbte Anlage äußert sich dann als manifeste Krankheit, wenn postnatale Allergenreize den Körper reaktionsreif gemacht haben. Durch Massierung der Inhalationsallergene auf den Respirationstrakt wird somit die Organdisposition geschaffen (Lunge, Bronchien). In diesem Zustand ist die spezifische Antigenpräparierung abhängig von Exposition und Allergenmenge sowie Antigenpotenz. Der jetzt erreichte asthmabereite Zustand ist an sich noch klinisch symptomlos, kann aber

durch Reize von unscheinbarer Qualität und Quantität jederzeit in den manifesten Krankheitszustand überführt werden (40).

Demzufolge definiert HANSEN die Asthmabereitschaft weniger als rein quantitative Erregbarkeitssteigerung des "Asthmaapparates" auf ihn überhaupt treffende Reize, als vielmehr eine qualitative Erregbarkeitsänderung des "Asthmaapparates" - einem geweblichen Gesamtkomplex, dessen anatomisches Substrat Lungenhistion und Acinus sind.

Erst in jüngster Zeit beeinflussen neurophysiologische und pharmakologische Fortschritte die Betrachtungsweise des Wesens der atopischen Anomalie, indem die genetische Fixiertheit einer pathologischen Reaktivität bestimmter Rezeptorengruppen (99, 1) diskutiert wird. Diese nervale Fehlsteuerung kann aber nur eine Komponente für die Manifestation einer Allergie sein.

Beim Allergiker erfolgt eine unerwünschte Immunantwort auf natürlich vorkommende Antigene, d. h., der Organismus wird sensibilisiert und spezifische Antikörper (IgE) werden gebildet. Die genetische Fixiertheit dieser Immunantwort wird angenommen (62).

Für diese pathologische Reaktionsweise werden benachbarte HLA-Loci diskutiert, die in der Lage sind, sogenannte Ir-Gene (immune response Gene) zu steuern, welche die Immunantwort eines Individuums bestimmen (51, 66).

Demnach wird ein Ir-Gen für die Antigenerkennung auf T-Zellstufe verantwortlich gemacht, ein Gen steuert die Rezeptoren an der B-Zelle für die Antigenerkennung. Auch die Höhe der Ausgangswerte der IgE-Produktion und die spezifische IgE-Antikörperbildung werden vermutlich von spezifischen Genen kontrolliert (10).

1.3 Die Reifung des Immunsystems und der passive Erwerb von Antikörpern

Das normale Kind besitzt nach der Geburt keine aktive Immunität und die passive Immunität, die das Kind intra-uterin erworben hat, nimmt allmählich ab.

Nach den vorliegenden Untersuchungen entwickelt sich das T-Zellsystem im menschlichen Fetalleben sehr früh. Die Thymusdrüse erscheint während der sechsten Woche der Fetalentwicklung und ist um die neunte Gestationswoche herum bereits von Lymphocyten besiedelt. Wahrscheinlich erfolgt die Lymphocytenproduktion zuerst durch die Leber des Feten, da diese in der ersten Schwangerschaftshälfte das lymphocytenreichste Organ darstellt (21). Die sehr früh einsetzende Reife der Leber macht es dem Feten möglich, allogene Zellen zu erkennen und stellt damit eine wichtige immunoprotektive Funktion dar. Diese "mixed lymphocyte reaction" (MLR) stellt die früheste zelluläre Immunreaktion beim menschlichen Fetus dar (97). Die allogene Stimulation und die Antwort auf antigene Reize stellen zwei unterschiedliche Formen von Immunreaktionen dar. Die allogene Reizung basiert auf der direkten Stimulation hämopoetischer Stammzellen durch allogene Lymphocyten (LAFFERTY et al. 1972) (58). Etwa zu dem Zeitpunkt der Lymphocytopoese im fetalen Thymus beginnt auch die Entwicklung der B-Lymphocyten in der Leber des Feten.

Die Ungleichverteilung der Antikörperspiegel zwischen mütterlichem und Nabelschnurblut ließ auch auf eine fetale Produktion der Immunglobuline schließen (65).

1965 bewiesen MARTENSSON und FUDENBERG, daß der Fetus in der Lage ist, kleine Mengen von IgG selbst zu synthetisieren (67).

Auch Van FURTH et al. (105) untersuchten die fetale Immunglobulinsynthese im Gestationsalter von 12 bis 31

Wochen. Sie kamen zu dem Schluß, daß der menschliche Fetus von der 20. Gestationswoche an in der Lage ist, hauptsächlich in der Milz IgG und IgM zu bilden. Diesen Ergebnissen stehen die Untersuchungen von OGRA (76) und LAWTON (60) gegenüber, die eine fetale Immunglobulinsynthese widerlegen.

Der passive Erwerb von Antikörpern findet ausschließlich in utero statt, wobei Antikörper von der Mutter auf das Kind übertragen werden (14).

BRAMBELL u. a. (1954) (15) nehmen an, daß die Antikörper aus dem mütterlichen Blut über das Chorion laeve (das mit der Amnionhaut verschmolzen ist) in die Amnionflüssigkeit und von dort über den fetalen Darm in das Blut gelangen.

Das Neugeborene besitzt daher nur die passiv intrauterin erworbenen Antikörper, die von der Geburt ab stetig abnehmen (41).

Während des intra-uterinen Lebens gelangen mütterliche inkomplette Antikörper (IgG) in den kindlichen Organismus. Die bis zur 20. Schwangerschaftswoche relativ geringen IgG-Spiegel werden in der 22. bis 28. Gestationswoche durch den diaplazentaren Übergang vom IgG der Mutter auf den Fetus erhöht. In der 27. Schwangerschaftswoche haben sich die fetalen IgG-Konzentrationen denen der Mutter angeglichen. Dieses mütterliche IgG ist im zweiten Lebenshalbjahr völlig aus dem Blut des Säuglings verschwunden. Man spricht bis zu diesem Zeitpunkt von "Leihimmunität". Da die IgG-Eigenproduktion durch Kontakt mit mikrobiellen Antigenen nur langsam ansteigt, der mütterliche IgG-Abbau aber kontinuierlich erfolgt, ist im zweiten bis dritten Lebensmonat ein deutlicher Tiefpunkt des IgG-Serumspiegels festzustellen. Danach

besteht ein kontinuierlicher Anstieg, der im zweiten Lebensjahr den unteren Normbereich des Erwachsenen und zwischen dem 6. und 7. Lebensjahr Erwachsenen-niveau erreicht.

IgA tritt unter physiologischen Bedingungen nicht plazentar auf den Fetus über. Die Synthese von IgA beginnt bereits in der 20. Woche der Gestation, so daß die kindlichen IgA-Spiegel der eigenen Produktionsleistung entsprechen (75, 82). Die IgA-Synthese des Neugeborenen ist abhängig von der geringen Anzahl der Plasmazellen im Bereich der Schleimhäute (105).

Das Kolostrum ist für den Schutz der Darmschleimhaut des Neugeborenen von großer Bedeutung, da es hohe Konzentrationen von sekretorischem IgA enthält. In den Sekreten erreicht IgA bereits in den ersten Lebensmonaten Erwachsenen-niveau, während im Plasma die Erwachsenenwerte erst während der Pubertät erreicht werden. Die Ursache dieser unterschiedlichen Entwicklung ist noch unklar (51).

Mit der Muttermilch kann IgA zum Teil von der Mutter auf das Kind übertragen werden.

Der IgA-Mangel im ersten Lebensjahr ermöglicht die Penetration von Allergenen in den Respirationstrakt. Das erste Lebensjahr spielt also für die Sensibilisierung eine entscheidende Rolle. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß Allergenprophylaxe im ersten Lebensjahr die Morbidität deutlich senken kann (68).

Die verzögerte Entwicklung von Serum-IgA-Spiegeln bei atopischen Kindern läßt annehmen, daß die frühe Phase einer abnormen Schleimhautpermeabilität für Antigene ausschlaggebend für die Entstehung einer Allergie sein könnte (101).

Das IgM ist nicht plazentagängig. Obwohl schon in der elften Gestationswoche IgM-bildende Zellen nachgewiesen werden konnten, werden bestimmbare Serumspiegel erst in der 20. Schwangerschaftswoche erreicht. Nachdem die IgM-Spiegel zwischen der 20. und 30. intrauterinen Woche über 10 mg% ansteigen, bleiben sie dann bis zur Geburt auf gleicher Höhe. Bereits im zweiten Lebensjahr erreicht die Konzentration von IgM im Plasma Erwachsenenwerte. Ein erster Gipfel zeigt sich durch Antigenstimulation der IgM-Synthese, die sich deutlich als Anstieg der Serumspiegel äußert, bereits in der zweiten bis dritten Lebenswoche.

Da der Fetus erst ab der 20. Schwangerschaftswoche eine immunologische Reaktionsfähigkeit besitzt, kann die erste Schwangerschaftshälfte als "immunologische Nullperiode" bezeichnet werden. Die selbständige Produktion von IgM-Antikörpern in der 20. Schwangerschaftswoche kann dabei als primitive Art der Immunantwort bezeichnet werden. Die mütterlichen IgG-Immunglobuline passieren die Plazenta und übertragen so die immunologische Erfahrung der Mutter auf den Feten. Diese Leihimmunität nimmt in der postnatalen Periode ständig ab. Da die intrauterin angefangene Bildung von eigenem IgG erst zum Ende des ersten Lebensjahres voll wirksam wird, entsteht um den dritten bis vierten Lebensmonat eine Phase, in der besonders niedrige IgG-Spiegel beim Neugeborenen vorhanden sind. Diese Phase wird auch als "physiologische Hypogammaglobulinämie" bezeichnet. In diesem Zeitraum ist der hohe IgM-Spiegel besonders auffällig. Die immunologische Reifung ist für das IgM am Ende des ersten Lebensjahres, für das IgG zwischen dem sechsten und siebten und für das IgA im zehnten Lebensjahr beendet (104).

Als einziges Immunglobulin ist das IgG zur diaplazentaren Passage fähig. Die Funktion des diaplazentaren Übertritts ist an das Fc-Fragment gekoppelt. Wegen der besonderen Struktur ihrer Fc-Anteile sind die IgM- und IgA-Moleküle nicht fähig, die Plazentaschranke zu durchbrechen.

1.4 Erscheinungsformen der allergischen Reaktionstypen nach GELL und COOMBS

Allergische Reaktionen sind stets die Folge immunbiologischer Vorgänge. Ihre spezifische immunbiologische Phase besteht in Reaktionen zwischen Antigenen und spezifischen Antikörpern (allergische Reaktion vom Soforttyp) oder zwischen Antigenen und spezifisch antigendeterminierten Immunzellen (allergische Reaktion vom Spättyp). Hieran schließen sich unspezifische und je nach dem Reaktionstyp unterschiedliche biochemische und pharmakodynamische Reaktionsabläufe an, welche das klinische Bild der Allergien bestimmen.

Nach GELL und COOMBS (25) lassen sich die allergischen Reaktionsformen in vier Reaktionstypen einteilen.

Als Typ I werden die anaphylaktischen Reaktionen bezeichnet. Nach Antigenkontakt kommt es zur Bildung von spezifischen Antikörpern (Reagine, IgE), die sich mit Hilfe ihres Fc-Fragmentes an die Membran der Mastzellen oder basophilen Granulocyten anheften. Nach Kontakt mit dem spezifischen Antigen wird die Membran der Mastzellen durchlässig für die in den Granula enthaltenen Mediatorsubstanzen wie Histamin, Serotonin, Kinine (einschließlich SRSA = slow reacting substance A) und möglicherweise noch anderer Faktoren. Diese Substanzen führen zur Permeabilitätserhöhung der Kapillaren, Kontraktion der glatten Muskulatur und Quellung des Bindegewebes (98).

Klinische Erscheinungsformen sind anaphylaktischer Schock, allergische Rhinitis, allergisches Asthma, Urtikaria, Quincke Ödem, gastrointestinale Allergien, Neurodermitis Brocq.

Bei der zytotoxischen oder zytolytischen Typ II - Reaktion binden sich die spezifischen Antikörper (IgG und IgM) an Zellen mit antigenen Zellmembranstrukturen. Die Zellen werden in Anwesenheit von Komplement durch aktivierte Lymphocyten oder Makrophagen zerstört oder abgetötet und phagocytiert.

Es kommen drei unterschiedliche Arten von Zytotoxizität bei zellulären Immunreaktionen vor:

- a) die Zerstörung von Zellen durch sensibilisierte Lymphocyten
- b) die antikörperabhängige Zytotoxizität und
- c) die Zytotoxizität aktivierter Makrophagen

Dieser Reaktionstyp spielt die entscheidende Rolle bei hämatologischen Folgen von Arzneimittelreaktionen, Transfusionszwischenfällen, fetalen Erythroblastosen, autoimmun-hämolytischen Anämien. Eine wichtige Rolle wird der zytotoxischen Typ-II-Reaktion auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis und bei dem Goodpasture-Syndrom zugeschrieben (26).

Die Typ III - Reaktion (Arthus-Typ) führt unter Aktivierung des Komplementsystems und Ablagerung von Immunkomplexen zu akuter Gewebsschädigung. Für diese Gewebsschädigung ist ein komplexer Vorgang mit bestimmten Proportionen von Antigenen und Antikörpern verantwortlich. Lösliche Immunkomplexe, wie sie bei Antigenüberschuß gebildet werden, bewirken Thrombocytenverklumpung und Freisetzung vasoaktiver Mediatoren, die an der Wand der Gefäße oder der Glomeruli Entzündungen hervorrufen. Der pharmakodynamische Vorgang ist eine subendotheliale Präzipitatbildung mit Leukocytenimmigration, Leukocytenzerfall und Gefäßwandläsion. Die verantwortlichen Antigen-Antikörperkomplexe kommen durch die Verbindung von Proteinen mit zirkulierenden Antikörpern (IgM, IgG) mit Komplementfixation zustande (25).

Die klinische Erscheinungsform ist die Serumkrankheit beim Komplextyp mit Antigenüberschuß, Pneumopathien beim intrapulmonalen Arthus-Phänomen wie der Farmerlunge bei toxischen Komplexen mit Antigenüberschuß.

Die Spätreaktion Typ IV (zellvermittelte, verzögerte Reaktion vom Tuberkulintyp) repräsentiert die phylogenetisch ältere Form der spezifischen Immunabwehr und arbeitet noch ohne das Mittel der humoralen Antikörper. Sie wird durch spezifisch sensibilisierte T-Lymphocyten ausgelöst, die am Reaktionsort mit dem Antigen eine Makrophagenakkumulation herbeiführen. Diese T-Lymphocyten sind auf der Zelloberfläche mit Rezeptoren zur Antigenerkennung ausgerüstet.

Ein Charakteristikum der Typ-IV-Reaktion ist der verzögerte Reaktionsablauf. Zufuhr von Antigen in oder auf die Haut wird in der Regel nicht vor 24 oder 48 Stunden beantwortet. Die Spätreaktion vom Typ IV kann mit intakten Lymphocyten und auch mit einem "Transferfaktor", der aus Lymphocyten immunisierter Personen extrahiert wurde, übertragen werden (59).

Klinische Erscheinungsformen sind die Infektionsallergie, das allergische Kontaktekzem und die Transplantatrejektion.

1.5 Die Bedeutung der Immunglobulin-Spiegel für atopische Erkrankungen

1.5.1 Immunglobulin E

Das Immunglobulin E besteht wie alle Immunglobuline aus zwei klassenspezifischen H-Ketten (MG 75500) und zwei leichten L-Ketten (MG 22500). Diese homozytotrope Antikörper-Klasse wird unter dem Begriff 'Reagine' zusammengefaßt und ist erstmals 1967 von ISHIZAKA und ISHIZAKA als eigene Immunglobulinklasse isoliert worden (45, 48).

Es handelt sich um hitzelabile, hautsensibilisierende Antikörper, die für die anaphylaktische Überempfindlichkeit vom Soforttyp bei verschiedenen Spezies wie Mensch, Affe, Hund, Ratte und Kaninchen verantwortlich sind.

IgE hat ein Molekulargewicht von 190 000 bis 200 000 und einen Kohlehydratanteil von ca. 10,9 Prozent. Es ist fest an bestimmte Gewebszellen, vornehmlich Mastzellen, derselben Spezies (Homozytophilie) gebunden, präzipitiert nicht mit Antigen und fixiert kein Komplement.

Bestimmte auf dem Luftweg aufgenommene Antigene, wie z. B. Pollen oder Hausstaub, scheinen besonders zur Reaginbildung Anlaß zu geben.

Die Halbwertszeit für IgE im Serum beträgt 2 - 3 Tage, bei Bindung an Mastzellen oder basophile Granulozyten 9 - 14 Tage. Eine diaplaszentare Wanderung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Die Serumkonzentration für IgE wird mit 0,00005 - 0,0009 mg/ml angegeben (51). Bei Antigenkontakt reagieren zwei benachbarte Antikörpermoleküle mit einem Antigenmolekül unter Änderung ihrer sterischen Konfiguration (bridging). Dieser Vorgang löst kalziumabhängige,

energieverbrauchende, nicht zellständige Sekretionsprozesse aus und führt damit zur Freisetzung von endogenen Mediatoren (Histamin, Kinine, SRS-A und eosinotaktische Substanz).

Das Vorkommen von Immunglobulin E in Seren atopischer Patienten im Vergleich zu Nichtallergikern ist wiederholt untersucht und beschrieben worden (33).

Über zwei Drittel der Asthmapatienten entwickeln ihre Symptome aufgrund einer atopischen Allergie gegenüber umweltbedingten, gewöhnlich eingeatmeten Allergenen. Typischerweise haben diese Patienten eine positive Familienanamnese, d. h., Häufung von Allergien bei Familienmitgliedern, erhöhte IgE-Spiegel, eine Eosinophilie, positive Hauttests und oft eine gekoppelte Anamnese mit einer allergischen Rhinitis.

ORGEL setzte die Höhe des kindlichen IgE-Spiegels in Beziehung zum Auftreten einer Allergie und fand, daß ein IgE-Spiegel über 20 U/ml innerhalb des ersten Lebensjahres ein größeres Risiko für die Entwicklung einer atopischen Erkrankung beinhaltet, als aus der Familienanamnese allein zu erwarten wäre. Andererseits sprechen IgE-Spiegel von weniger als 20 U/ml nicht sicher gegen den Erwerb einer Atopie. Bei allergischer Rhinitis hatten nur 60 % der Kinder, beim allergischen Asthma bronchiale nur 78 % der Kinder erhöhte IgE-Spiegel (77).

In einer anderen Studie wurde der IgE-Spiegel von Patienten mit allergischem extrinsic Asthma untersucht und bei den meisten Patienten erhöht vorgefunden (57).

Offensichtlich hängt die Höhe des IgE-Spiegels auch von der stimulierenden Wirkung spezifischer Antigene (Allergene) ab. So wurden bei Kindern mit Pollinose und Asthma

(Allergen = Pollen) sehr hohe IgE-Werte gefunden im Gegensatz zu anderen Allergenen (z. B. Hausstaub). Die Aggressivität bzw. die Potenz eines Allergens hat demnach einen hohen Stellenwert.

HAMBURGER et al. untersuchten ebenfalls die Entwicklung des IgE-Spiegels und einer Allergie während des ersten Lebensjahres in einer prospektiven Studie. Von 34 Säuglingen hatten 23 IgE-Spiegel i. S. unter 20 U/ml am Ende des ersten Lebensjahres, 6 Säuglinge hatten IgE-Spiegel zwischen 20 und 100 U/ml und 5 mehr als 100 U/ml. Es konnte eine signifikante Korrelation ($p < 0,005$) zwischen einer frühen Zunahme des IgE-Spiegels und der Entwicklung einer allergischen Erkrankung ermittelt werden. Von 10 der 11 Säuglinge mit $\text{IgE} > 20 \text{ U/ml}$ entwickelten 4 sicher oder 6 wahrscheinlich vor dem ersten Lebensjahr eine Allergie. In der $< 20 \text{ U/ml}$ -Gruppe entwickelten von 23 Säuglingen 3 eine sichere und 1 eine wahrscheinliche Allergie (38).

In ihren Zwillingsstudien kamen auch BAZARAL et al. (7) zu dem Ergebnis, daß ein hoher IgE-Spiegel als wichtiger Risikofaktor für die Manifestation allergischer Erkrankungen anzusehen ist.

Es gibt jedoch Patienten mit allergischem Asthma bronchiale, bei denen keine nennenswerte IgE-Erhöhung nachweisbar ist. Dies trifft besonders für das adulte Asthma zu. Insofern ist ein direkter Zusammenhang zwischen Atopie und IgE Antikörper/Antigen-Reaktion nicht immer berechtigt. Bei diesen Patienten wurden an Stelle der IgE hohe IgG-Titer als cytotrope Antikörper nachgewiesen.

1.5.2 Immunglobulin G

Immunglobulin G ist mit einem Anteil von ca. 75 Prozent die stärkste Immunglobulin-Fraktion der Serum-Antikörper.

Sein Molekulargewicht beträgt 150 000, seine mittlere Konzentration im Normalserum wird mit 8 - 17 mg/ml angegeben (51).

Die Halbwertszeit von IgG im Organismus beträgt ungefähr 20 Tage. Seine Fähigkeit zur Komplementfixation, welche die Phagocytose und die intrazelluläre Abtötung von Mikroorganismen fördert, weist dieser Antikörper-Fraktion seine besondere Rolle bei der Infektionsabwehr des Organismus zu.

Eine weitere wichtige Eigenschaft des IgG ist seine Passagefähigkeit biologischer Membranen. In allen bisher untersuchten Säugetierspezies kommt es zu einem Mutter-Fetus-Transfer von IgG.

Immunglobulin G besitzt mindestens vier Subklassen IgG_1 - IgG_4 , von denen drei der heterologen Hautsensibilisierung fähig sind.

IgG_4 wird als Substrat für eine Spielart der Allergie vom Soforttyp angesehen. Die 'short-latency-antibodies' unterscheiden sich von den IgE-Antikörpern durch ihre Hitzestabilität und ihre kürzere Haftzeit an den Mastzellen. Ihre Reaktionsweise ist noch nicht vollständig aufgeklärt (70, 102).

BRYANT et al. (20) stellten anhand von Untersuchungen an Patienten mit allergischem Asthma ebenfalls die Hypothese auf, daß IgG-Antikörpern eine Art Carrier-Funktion bei der allergischen Reaktion zukommen kann. Bei diesen Patienten wurde die allergische Hautreaktion auf ein Antigen durch IgG-Antikörper hervorgerufen, die

durch Anti-IgE-Antiserum nicht aufzuheben war. Die IgE-Fraktion dieser Patienten hatte keine hautsensibilisierende bzw. hautreaktive Wirkung.

Die Antikörperantwort ist offensichtlich in einer IgG-Subklasse zu lokalisieren.

1.5.3 Immunglobulin D

Immunglobulin D wurde bereits 1965 von ROWE und FAHEY (87) bei einer Patientin mit multiplem Myelom gefunden. Seine Antikörpereigenschaft wurde erst später durch zahlreiche Arbeiten nachgewiesen. Das Molekulargewicht von IgD beträgt ungefähr 170 000, seine biologische Halbwertszeit ist mit 2,8 Tagen kurz.

IgD ist nicht plazentapassabel und besitzt keine Hautreaktivität. Die mittlere Konzentration des IgD im Normalserum wird mit 0,003 bis 0,5 mg/ml angegeben.

Durch das verstärkte Vorkommen von IgD bei chronischen Krankheitsprozessen wurde dem IgD vorwiegend eine Antigenrezeptorfunktion im Vorfeld der Antikörperproduktion zugesprochen (19).

Erste Zusammenhänge zwischen atopischen Erkrankungen und IgD-Antikörpern wurden von KOHLER und FARR (54) und BERG und JOHANNSON (9) bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale beschrieben.

Sie fanden bei dieser Krankheitsgruppe erhöhte IgD-Werte und deuten an, daß dadurch erst eine Antwort des IgE auf einige Antigene ermöglicht wird.

1.5.4 Immunglobulin M

Antikörper vom Typ des IgM werden in der Frühphase der Immunantwort gebildet und treten meist nur vorübergehend im Blut auf.

Fast alle 'natürlichen' Antikörper gegen bakterielle oder zelluläre Antigene gehören zu dieser Immunglobulin-klasse.

IgM besitzt mit ca. 900 000 ein großes Molekulargewicht, seine Halbwertszeit im Plasma wird mit 10,1 Tagen angegeben.

IgM-Antikörper wirken lysierend, opsonierend und agglutinierend. Die Serumkonzentration wird mit 0,05 - 0,20 mg/ml angegeben, eine diaplazentare Wanderung findet nicht statt.

In Studien über das Verhalten von Immunglobulin M-Spiegeln bei allergischen Erkrankungen wurden im Vergleich zum Gesunden auch keine Veränderungen beim Atopiker festgestellt (78).

1.5.5 Immunglobulin A

Neben seinem Vorkommen im Blut ist Immunglobulin A das Hauptimmunglobulin einer Reihe von seromukösen Sekreten wie Kolostrum, Parotisspeichel, Tränen, Nasenschleim und des Tracheobronchialsekretes. Außerdem ist ein selektiver Übertritt von IgA in das Lumen des Dünndarms möglich. IgA wird entweder von Plasmazellen lokal synthetisiert oder auf dem Blutwege von anderer Stelle herangeschafft.

Die selektive Anreicherung von IgA in bestimmten Sekreten läßt dieses Immunglobulin eine Schutzfunktion auf muköse Oberflächen ausüben.

Im sezernierten IgA ("secretory piece") des Speichels oder Kolostrums verbinden sich zwei IgA-Moleküle zu einem Dimer, wodurch seine Stabilität und Resistenz gegenüber proteolytischen Enzymen und reduzierenden Antigenen möglicherweise erhöht wird.

Das Molekulargewicht des IgA wird mit 370 000 angegeben, eine Plazentagängigkeit ist nicht bekannt. Die HWZ beträgt 5 - 6 Tage. In Fällen von Mangel des sekretorischen IgA sind neben bakteriellen Infektionen des Atemwegs- und Gastrointestinaltraktes IgE-vermittelte allergische Krankheiten wie Rhinitis und Asthma häufiger als normal (51).

Die Anwesenheit von exokrinem Immunglobulin A kann offenbar die Resorption bestimmter Allergene verhindern oder erschweren.

Eine Studie über Anwesenheit oder Fehlen von IgA im Nabelvenenblut und der Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale kam zu nicht signifikanten Ergebnissen und es wurde daraus gefolgert, daß die Höhe des IgA-Spiegels in früher Kindheit keine causale Bedeutung für die Entwicklung einer Atopie habe (16).

Demgegenüber stehen andere Forschungsergebnisse: TAYLOR et al. fanden bei Kindern allergischer Eltern niedrigere IgA-Spiegel als bei anderen Kindern. Möglicherweise ist damit eine erhöhte Sensibilisierungsbereitschaft gegeben (101).

Die mangelhafte Funktion des IgA-Systems, besonders im ersten Lebensjahr, erleichtert die Penetration von Allergenen durch die Bronchialschleimhaut und begünstigt beim vielleicht genetisch prädisponierten Säugling die

Allergieentwicklung.

Möglicherweise wird dadurch auch eine fehlerhafte Steuerung des IgE-Systems induziert (55).

1.5.6 Die Rolle der T-Zell-vermittelten Immunantwort bei atopischen Krankheiten

Asthma bronchiale wird nach GELL und COOMBS dem Typ I (Sofortreaktion) zugeordnet. Es wird aber diskutiert, ob nicht Komponenten vom Typ IV (Spätreaktion) ebenfalls eine Rolle spielen.

Neben der bekannten Verantwortlichkeit der T-Lymphocyten für die zellgebundene Immunantwort im Rahmen der allergischen Spätreaktion wurde in den letzten Jahren ihre eindeutige Mitwirkung bei humoralen Immunreaktionen belegt.

T-Lymphocyten sind demnach fähig, B-Lymphocyten in ihrer Funktion als Antikörperproduzent zu beeinflussen.

ISHIZAKA (47) hat darauf hingewiesen, daß die IgE-Produktion größtenteils von T-Zellen abhängt. Nach Stimulierung durch ein entsprechendes Antigen wird ein sogenannter löslicher Faktor von den T-Zellen ausgeschieden, der seinerseits zu einer Stimulierung der B-Lymphocyten imstande ist (74).

ALTMAN und SNYDERMAN (6) kommen an Hand von umfangreichen Studien zu folgendem Ergebnis: T-Lymphocyten sind nötig, um eine IgE-Antwort hervorzurufen und sie dürften eine Rolle spielen bei der Höhe der IgE-Antikörper-Produktion. Wahrscheinlich besteht zwischen T- und B-Lymphocyten im Rahmen der Sofortreaktion ein

enger Zusammenhang bezüglich der IgE-Produktion. Neben diesen T-Helfer-Zellen sind T-Zellen bekannt, die die Synthese der Antikörper unterbinden können. Eine Verringerung oder ein Fehlen dieser Suppressor-T-Zellen geht, wie Versuche an Ratten bewiesen haben, mit einem Anwachsen der IgE-Synthese einher. Der Suppressor-Faktor unterbindet die Antikörper-Synthese anscheinend durch Einwirkung auf andere Unter-
klassen der T-Zellen und nicht durch direktes Eingreifen in das B-Zell-System. Bei Patienten mit atopischen Erkrankungen scheint ein Ungleichgewicht im T-Zell-System (Suppressorzellen, Memory-Zellen, Effektorzellen, etc.) zu bestehen, wodurch die IgE-Produktion schwer gestört wird. Mit hoher Signifikanz ($p < 0,005$) wurde bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale eine Suppression in der Anzahl der zirkulierenden T-Lymphocyten festgestellt (6). Dieser Zusammenhang zwischen Allergie und T-Zellen-defizienz konnte auch für andere IgE-vermittelte Erkrankungen wie atopische Dermatitis und Pollinose nachgewiesen werden (74).

1.6 Die Bedeutung des HLA-Systems

Die allergische Diathese, ein vererbter Zustand einer abnormen Reaktion auf sonst physiologische Reize, wird mit einigen HLA-Antigenen in Verbindung gebracht. Die Histokompatibilitätsantigene befinden sich an der Oberflächenmembran der Zellen.

Das menschliche HLA-System setzt sich aus zwei eng beieinander liegenden Genorten eines autosomalen Chromosoms zusammen. Diese Genorte können mit multiplen Allelen besetzt sein (SD 1 und SD 2). Neben diesen SD-Genloci liegen diejenigen, die die gemischte Lymphozytenreaktion (MLR) und die zellbedingte Zytotoxizität bestimmen (LD 1 und LD 2). Als Histokompatibilitätsgenort wird diejenige Genregion bezeichnet, auf der die SD-LD-Genregion lokalisiert ist. Eng damit verbunden sind die sog. Immunreaktionsgene (Ir-Gene) (92). Das erste Ir-Gen, das für die Immunantwort auf ein spezifisches Antigen verantwortlich gemacht wurde, war das "polyllysine gene" bei den Guinea-Schweinen (63). LEVINE und Mitarbeiter konnten in einer Studie an 7 Familien zeigen, daß das Auftreten einer Allergie der Atemwege, hervorgerufen durch eine bestimmte Ragweedkomponente, mit dem Auftreten von bestimmten HLA-Haplotypen korrelierte (62). Nach MARSH (66) gibt es sog. "immune response"-Gene, die eine Beziehung zwischen HLA-Haplotypen und der IgE-Immunreaktion herstellen. Es besteht die Hypothese, daß die "immune response"-Gene mit den Histokompatibilitätsantigenen in Verbindung stehen und die IgE-Antikörperreaktion kontrollieren. In einer Studie mit 35 asthmatischen Kindern konnte bei 4 von 6 Kindern mit negativen Provokationstesten eine positive Reaktion auf HLA-A₁ und HLA-B₈ festgestellt

werden (103). Auch MORRIS (71) konnte das HLA-B₈ Antigen einer Fülle von immunopathischen Erkrankungen zuordnen.

DASGUPTA zeigte 1976 an einer Untersuchung von 37 Patienten mit einer Allergie gegen das Milbenantigen eine Assoziation mit HLA-A₁ und HLA-B₈ (27).

Die Verbindung eines gegebenen HLA-Antigens oder Haplotypen mit atopischen Erkrankungen in der Bevölkerung ist nicht signifikant und kann nicht erwartet werden. Andererseits erscheinen in Familien mit atopischen Leiden des öfteren Verbindungen mit HLA-Haplotypen zu bestehen. Diese Korrelation kann besonders dann erwartet werden, wenn Überempfindlichkeit gegenüber einem genau bestimmten Allergen besteht (111).

1.7 Klinik und Verlauf des allergischen Asthma bronchiale

1.7.1 "Extrinsic"- und "Intrinsic"-Bronchialasthma

"Extrinsic"-Bronchialasthma geht mit einer positiven allergischen Familiengeschichte, der Präsenz von Antikörpern, die positive Hautteste ergeben, und einer klinisch gesicherten Empfindlichkeit gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene einher.

Die Asthmaanfälle folgen einer vorangegangenen Exposition der Allergene, gegen die das Individuum empfindlich ist (28).

"Intrinsic"-Bronchialasthma geht nicht mit einer familiären allergischen Krankheitsgeschichte einher und zeigt auch bei Testen keine positiven Hautreaktionen.

"Intrinsic"-Asthma ist im allgemeinen von Infektionen des Respirationstraktes begleitet.

Einige Fälle von "Intrinsic"-Asthma sind auf immunologische Mechanismen zurückzuführen, die sich von der anaphylaktischen Reaktionsform vom Typ I unterscheiden. Es ist wahrscheinlich, daß präzipitierende Antikörper bei Asthmaanfällen, die einige Stunden nach Inhalation von Aspergillus- und Candidaextrakten auftreten, auf der Basis von Mechanismen der Arthusreaktion eine Rolle spielen (81).

In vielen Fällen ist die Trennung von Bronchialasthma in "Extrinsic"- oder "Intrinsic"-Asthma nicht ohne eine signifikante Überlappung möglich. Bei diesen Mischformen, die unter der Bezeichnung "Mixed type"-Bronchialasthma zusammengefaßt werden, wirken alle genannten Stimuli zusammen (5).

1.7.2 Beeinflussung durch unspezifische Faktoren

1. Feuchtigkeit

Patienten mit Asthma sind ungewöhnlich empfindlich gegen feuchtes Klima, das mit häufigem Temperaturwechsel einhergeht. Zu geringe Luftfeuchtigkeit, wie sie im Winter in zentralbeheizten Räumen herrscht, steigert ebenfalls die Viskosität des Bronchialschleims.

2. Temperatur

Patienten mit Bronchialasthma sind extrem empfindlich gegenüber Temperaturschwankungen. Diese bewirken das Auftreten der asthmatischen Symptome oder eine Verschlechterung derselben.

3. Saisonale Faktoren

Den asthmatischen Patienten geht es während bestimmter Jahreszeiten besonders schlecht. Das hängt mit der jeweils verstärkten Exposition gegenüber bestimmten Allergenen zusammen, so gegenüber bestimmten Pollenantigenen im Frühjahr oder bestimmten Früchten im Sommer oder gegenüber dem Hausstaub im Winter.

4. Infektionen

Bei bestehender Hyperreaktivität des Respirationstraktes rufen Infektionen, insbesondere der Atemwege, in vielen Fällen asthmatische Symptome hervor oder verstärken bestehende Atemwegsobstruktionen.

5. Luftverschmutzung

Gase, Sprays, SO_2 , CO und andere chemisch inhalative Stimuli, die Trachea und Bronchien erreichen, können asthmatische Symptome hervorrufen oder verstärken (88).

6. Emotionale Faktoren

Die Psyche ist ein Faktor, der bei jeder Erkrankung in Rechnung zu stellen ist und gerade bei allergischen Zuständen nicht unterschätzt werden darf. Der Weg ist: Psyche - Steuerung des vegetativen Nervensystems - Beeinflussung des Zellebens und Stoffwechsels. Seit alters her wurde vom "Asthma nervosum" gesprochen und auch bei echt allergischen Zuständen kann die gefühlsbetonte Erinnerung an vorausgegangene allergische Reaktionszustände die Intensität neu aufgetretener Symptome verstärken. Auch durch psychische Erregungszustände, z. B. Stress, Angst können allergische Reaktionen verstärkt werden (50).

Es wird als wahrscheinlich angesehen, daß immunologische Mechanismen durch psychologische Faktoren beeinflusst werden. Bei Hunden wurde eine Korrelation zwischen Stärke und Dauer künstlich erzeugter Verhaltensstörungen und dem Abfall zirkulierender Antikörper gefunden (3, 43).

Psychoanalytische Beobachtungen zeigten, daß die zentrale Konfliktproblematik bei Patienten mit Bronchialasthma um innere Impulse kreist, die die Beziehung zur Mutter bedrohen (4).

1.7.3 Pathomechanismen

Die oben angeführten Stimuli lösen als klinisches Symptom eine expiratorische Dyspnoe aus. Diese stellt als "asthmatische Dyspnoe" das einzige obligate Zentralsymptom des klinischen Krankheitsbegriffs Asthma bronchiale dar. HERXHEIMER (1956, 1975) hat als "dreifache Reaktion des Bronchus" die mucöse Dyskrinie, das Schleimhautödem und den Bronchospasmus bezeichnet, die in Analogie zur Trias von LEWIS an der Haut als "Herxheimer-sche Trias" bezeichnet wird (44).

Von den vier möglichen immunologischen Reaktionen nach COOMBS und GELL sind nur die sofort einsetzende Typ-I-Reaktion mit Immunglobulin E (Antikörper von der Art der Reagine), gefolgt von der Freisetzung chemischer Mediatoren, und die Typ-III-Reaktion mit Immunglobulin G und M, die erst ca. 6 Stunden nach Antigen-Kontakt als Spätreaktion beobachtet wird, nach gegenwärtigem Wissen an der Entstehung des klinischen Asthmas beteiligt. Die klinische Bezeichnung der Typ-III-Reaktion ist "Asthmoide Pneumopathie", z. B. Aspergillosis, Farmerlunge.

Die Entdeckung, daß ein einziges Immunglobulin (IgE) im Serum für die Reagin-Aktivität verantwortlich ist, machte ISHIZAKA et al (48). Seit PRAUSNITZ-KÜSTNER (83) den Nachweis der passiven Übertragbarkeit von Reaginen erbrachten, ist dies die größte Entdeckung.

1968 führte SZENTIVANYI den Begriff der β -adrenergen Blockade ein. Danach zeigt das β -adrenerge Effektorsystem eine verminderte Leistungsfähigkeit und wird relativ unempfindlich gegenüber adrenergen Neurotransmittern. Nach SZENTIVANYI (99) entspricht dieses verminderte Ansprechen der Rezeptorregionen auf Katecholamine einer Abnahme der Häufigkeit von β -Rezeptoren und Umwandlung adrenerger Rezeptoren von der β - in die α -Konfiguration.

1.7.4 Diagnostik und Therapie

Der Diagnostik des Bronchialasthmas, die bisher aus der diagnostischen Trias: Anamnese, Hautreaktion und Provokationsproben bestand, ist durch JOHANSSON (1967) eine vierte diagnostische Möglichkeit hinzugefügt worden. Er zeigte durch einen Radioimmunosorbent-Test, daß IgE im Serum von Personen mit allergischem Asthma und Rhinitis höher als bei Normalpersonen ist. Die Entwicklung des Radioallergosorbent-Tests (RAST) ermöglicht die Messung von IgE-Antikörpern in vitro durch eine relativ einfache Methode. Die in zahlreichen Untersuchungen gefundenen Korrelationen zwischen Anamnese, Hauttest, Provokationsproben und RAST streuen noch. Übereinstimmende Ergebnisse besagen, daß eine Korrelation von RAST und Hautproben in etwa 70 % besteht und zwar für Pollen, Tierhaare und Hausstaubmilben (STENIUS, 1973) (96).

Therapieziele der Behandlung des Asthma bronchiale sind:

1. Befreiung von der Dyspnoe
2. Normalisierung des Bronchialwiderstandes und
3. Prävention und Behebung von Folgeerscheinungen der Atemwegsobstruktion (Atelektase, Bronchiolitis).

Die Hyposensibilisierung hat sich dort, wo ubiquitäre Allergene nicht vermieden werden können, bewährt. Das Allergen oder Allergengemisch wird in steigender Dosis in regelmäßigen Intervallen gegeben, beginnend bei einer Konzentration, die unterhalb der Hautschwelle liegt und endend bei der höchstmöglichen, klinisch ohne Beschwerden ertragenen Dosis. Bei der Erreichung der Höchstdosis werden alle zwei bis vier Wochen "Injections de rappel" gegeben, wenn möglich während zwei bei vier Jahren, um den Organismus im desensibilisierten Zustand zu erhalten.

Die Pollenallergie ist die für die Hyposensibilisierungsbehandlung am besten zugängliche allergische Erkrankung, da das Allergen eindeutig festgestellt werden kann und die Krankheitsperioden von langen beschwerdefreien Intervallen unterbrochen werden. Bei saisonaler Pollenallergie soll die Hyposensibilisierung im beschwerdefreien Intervall und bei perennialer Allergie dann durchgeführt werden, wenn der Patient durch entsprechende Therapie beschwerdefrei geworden ist. Als Wirkungsmechanismus der Hyposensibilisierung wird vermutet, daß durch die kontinuierliche Zufuhr des ursächlichen Allergens spezifische humorale Antikörper der IgG-Klasse gebildet werden. Bei Antigenexposition sollen diese Antikörper der Klasse IgG das allergisierende Antigen abfangen, bevor es mit den zellständigen IgE-Antikörpern in Berührung kommt. So würde die Antigen-Antikörperreaktion an den Mastzellen verhindert werden und die Allergenexposition ohne klinische Folgen verlaufen. Als weitere Wirkungshypothesen werden bei der Hyposensibilisierung neben der Bildung von blockierenden IgG-Antikörpern angenommen: Erschöpfung, das Aussterben von IgE-Gedächtniszellen, Hemmung der Histaminfreisetzung an Mastzellen, Bildung von idiotypischen Antikörpern gegen IgE, Stimulierung von T-Zellen (Subpopulationen mit Suppressorwirkung auf IgE) und Bildung von Auto- und "Hemm"-Antikörpern, wobei eine Komplexbildung zwischen injiziertem Allergen und zirkulierenden IgE oder eine Komplexbildung zwischen injiziertem Allergen und IgG stattfinden kann (32).

Die medikamentöse Therapie erfolgt mit dem Ziel, eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur herbeizuführen. Hinsichtlich der Stärke der klinischen Symptome kommt dem zAMP in der Zelle eine zentrale Bedeutung zu. Es wurde gezeigt, daß zAMP die Freisetzung von Histamin, SRS-A und ECF hemmt. Die Beta_2 -Sympathomimetika wirken

über eine vermehrte Bildung, die Xanthinderivate über einen verlangsamten Abbau von zAMP.

Die in der Prophylaxe des Bronchialasthmas genutzte Wirkung des DNCG (Dinatriumchromoglycat) liegt in der Möglichkeit der pharmakologischen Beeinflussung biochemischer Vorgänge bei der IgE-vermittelten Sofortreaktion an und in der Mastzelle.

Das zyklische Nukleotid Guanosin-Monophosphat (zGMP) fördert die Bronchokonstriktion durch Histaminfreisetzung. Parasympatholytika vermögen über eine Hemmung der Adenylzyklase eine Bronchodilatation auszulösen (73, 90).

Im Augenblick wird das Ipratropiumbromid in Aerosolform am meisten verwendet. Weitere derzeit gebräuchliche Medikamente in der Therapie des Bronchialasthmas sind Corticosteroide, Antihistaminika, Sekretolytika und Antibiotika.

Die Corticosteroide werden zuweilen als Starter benötigt, um die β_2 -Adrenergika wirksam werden zu lassen. Inhalierbare Corticosteroide können in dieser Phase der Behandlung eine große Hilfe sein. Zudem besitzen Corticosteroide einen entzündungshemmenden Effekt, der das entzündliche Ödem der Bronchialschleimhaut beseitigt. Die Wirkung der Antihistaminika setzt erst nach erfolgter Mastzelldegranulation ein. Durch Blockade histaminerner Rezeptoren wird die histamininduzierte Bronchokonstriktion verhindert.

Als Sekretolytika oder Mukolytika werden Substanzen bezeichnet, die die physiko-chemischen Eigenschaften des Bronchialschleims verändern. Dabei kommt in erster Linie eine hochdosierte orale Therapie mit S-Carboxy-Methylcystein oder mit Bromhexin bzw. Ambroxol in Frage.

Eine Antibiotikatherapie sollte bei jedem banalen Virusinfekt der Atemwege mit Substanzen, die Haemophilus und Pneumococcus erfassen, durchgeführt werden.

1.8 Saisonale und peränniale Antigene

1.8.1 Die Hausstaub-Milbe als Antigen tierischer Herkunft

Hausstaub als peränniales Antigen ist eine Sammlung von Inhalationsantigenen, die sehr häufig als Ursache für die jahreszeitlich unabhängigen allergischen Symptome angesehen werden. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß eines der wichtigsten Antigene im Hausstaub ein winziger Organismus aus der Milben-Familie ist (109).

Es wurde festgestellt, daß bei Patienten mit Hausstauballergie die Symptome ausschließlich durch das Milbenantigen hervorgerufen wurden. Das scheint ein Beweis für die Identität von Hausstaub- und Milbenantigenen zu sein (86), wobei die Proteinbestandteile der Milbe die antigene Komponente darstellen (79).

Andere Komponenten im Hausstaub sind Hautschuppen (tierische und menschliche), sich zersetzende Fasern, Schimmelpilze, Bakterien, Insekten usw. (108).

Der kommerziell verfügbare Hausstaub ist gewöhnlich ausreichend für Hauttestungen und die Hyposensibilisierungstherapie. Gelegentlich ist es aber notwendig, Staub aus dem Haushalt oder Arbeitsplatz des Patienten hierfür zu gewinnen. Dieser Staub wird "autogenous dust" genannt und es ist sinnvoll, ihn in speziellen Situationen zur Hyposensibilisierung zu verwenden.

Aus der Familie der Pyroglyphidae kommen 34 Arten von Hausstaubmilben. Die Arten *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* und *Euroglyphus maynei* kommen am häufigsten vor. Die Milbenart *D. pteronyssinus* wurde erstmalig als Hausstaubmilbe bezeichnet (95).

Am häufigsten kommt die Hausstaubmilbe in Betten, Polstermöbeln und Fußböden von Schlafzimmern vor. In einer Untersuchung in Wohnhäusern von Birmingham wurden 4241 Milben pro g Bettstaub und 1088 Milben pro g Fuß-

bodenstaub der Schlafzimmer gefunden (12).

Die Milbe produziert mit den Fäzes ein Allergen, das auf Personen mit allergischer Diathese sensibilisierend wirken kann (95).

Die im Hausstaub enthaltene Milbenzahl ist starken saisonalen Schwankungen unterworfen. Im Spätsommer ist die Populationsdichte höher als im späten Frühjahr. Auch wird vermutet, daß der Staub aus feuchten Häusern milbenreicher als der aus trockenen ist (79, 107).

1.8.2 Der Pollen als Antigen pflanzlicher Herkunft

Als Pollen werden die männlichen Gametotypen aller höheren Pflanzen bezeichnet. Pollen können als Aeroplankton bis in Höhen von 4000 Metern und bis zu Entfernungen von mehreren hundert Kilometern transportiert werden (64).

Die Pollenkapsel wird aus einer Doppelmembran (Exine und Intine) gebildet, die die Fovilla oder den Pollenplasma genannten Inhalt umschließt.

Plasma quillt bei der Befruchtung durch den vorgebildeten Porus hervor und bildet den Pollenschlauch.

Kommt frischer Pollen mit feuchtem Medium in Berührung (physiologisch: Bindehaut, Nasenschleimhaut, Tracheal- und Bronchialschleimhaut), dann platzt die Pollenkapsel und die Fovilla entleert sich nach außen (37, 88).

Diese sogenannte 'inverse Immunozytolyse' wurde nur bei allergischen Personen nachgewiesen, da offensichtlich die Anwesenheit von IgE im Sekret nötig ist. Bei Gesunden wurde keine Veränderung des Pollenkorns nachgewiesen (41).

Jede Pollenart enthält eine oder mehrere Substanzen, die einen allergenen Charakter besitzen. Hauptbestandteile der Pollenkeimzelle sind Steroide, Lipide, Kohlehydrate und Proteine.

WEYLAND und RIPKE (1943) ermittelten Protein, in erster Linie Albumin, als allergenen Faktor (37). WOLFF-EISNER beschrieb 1906 das Allergen folgendermaßen: Das Gift ist an die Stärkestäbchen geknüpft, aber hat eiweißartigen Charakter (113).

VOORHORST u. a. definieren die allergisierende Substanz als hauptsächlich aus Polysacchariden mit einer kleinen Polypeptid-Fraktion bestehend (106).

Etwa 100 Pflanzengattungen sind fähig, eine Pollen-

allergie hervorzurufen. In Mitteleuropa sind besonders die Pollen einiger Gräser, Bäume und Unkräuter von Bedeutung.

Auf Grund der Häufigkeit ihrer Beteiligung beim exogen-allergischen Asthma bronchiale stehen pflanzliche Bestandteile mit 20 - 25 % an der Spitze der Inhalationsallergene (30).

Klinisch ist die Pollenallergie eine saisonale Erkrankung. Diese saisonbezogene Manifestation korreliert mit der Blütezeit der entsprechenden Pflanzenarten (vgl. Pollenflugkalender).

Ungefähr 12 Pflanzenarten sind bevorzugte Auslöser einer Allergie.

Das Molekulargewicht der Pollenkörner liegt zwischen 15.000 und 30.000, die Größe der Partikel schwankt zwischen 20μ und 50μ (49).

Ein wichtiger Parameter bei der Beurteilung der allergologischen Relevanz der Pflanzen ist die allergene Potenz der Pollen.

Roggenpollen-Antigene sind bezogen auf ihre allergene Potenz etwa fünfmal so aggressiv wie die Pollen der Wildgräser. Birkenpollen stellen das wichtigste und aggressivste Antigen in unseren Breiten vor (52).

Ein Gramm Roggenpollen entspricht 2 mal 10^6 Pollenkörnern. Bei Sensibilisierten mittleren Grades entspricht die kleinste wirksame Menge Pollenextrakt 40 - 60 Pollenkörnern, bei Hochsensibilisierten haben schon 2 - 4 Pollen die gleiche Wirkung.

Schon PRAUSNITZ bewies durch Versuche mit dem Liefmannschen Aeroskop, daß in der Nähe eines blühenden Kornfeldes in 12 Minuten 500 Pollen (2 - 3 Pollen pro Atemzug) eingeatmet werden (37).

Die allergische Reaktion auf Pollen-Antigen wird hauptsächlich bestimmt von

- Pflanzenart (allergische Potenz),
- Pollenmenge (Produktion von Pollenkörnern pro Pflanze bzw. Staubblatt) und
- Additionswirkung (Poly-Allergie, Kreuzpositivität).

Als weitere wichtige exogene Faktoren müssen auch klimatologische Gegebenheiten berücksichtigt werden.

Durch Witterungsbedingungen können sich Verschiebungen in der Blütezeit ergeben.

Da der Pollenluftgehalt streng mit Temperatur und Luftfeuchtigkeit korreliert, resultieren hieraus wetterbedingte Schwankungen.

Zuletzt sind beim Allergiker unspezifische Reizwirkungen zu erwarten, d. h., die ursprünglich rein allergische Reaktion wird z. B. von einer durch mechanisch wirkende Staubreize ausgelösten Reaktion überlagert.

Diesen Vorgang einer unspezifischen Verbreiterung des Auslösungsspektrums durch andere Pathomechanismen hat HANSEN als "Asthmatisierung" gekennzeichnet (35).

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Zusammenhang zwischen Allergie und Geburtsmonat

Eine atopische Erkrankung wie das allergische Asthma bronchiale wird zu den erblichen Dispositionskrankheiten gezählt.

Andererseits darf über diesen konstitutionellen Gegebenheiten das expositionelle Moment nicht vernachlässigt werden. Erst das Zusammenspiel von Erbbild und Umwelt determiniert die krankhafte Reaktionsweise.

Erst in neuester Zeit haben sich einige Autoren diesem Problem der Antigenexposition in der Weise gewidmet, daß sie die allergische Reaktionsweise auf den Kontakt mit einem Allergen in einer bestimmten Lebensphase zurückführen, die durch den Zeitpunkt der Geburt vorgegeben wird.

Im nachfolgenden 'Pro' und 'Contra' wird der Zusammenhang zwischen Allergie und Monat der Geburt anhand einer Reihe von kontroversen Untersuchungen vorgestellt.

2.1.1 'Pro'

Neben der vererbten atopischen Disposition (allergische Diathese) scheint eine besondere Immunglobulin-Konstellation, vor allem während der ersten postnatalen Phase, gewisse Individuen für die Entstehung einer allergischen Erkrankung zu prädisponieren (38, 55, 101).

Inwieweit ein spezifischer Allergen/Antigen-Kontakt während dieser vulnerablen Phase für die Manifestation einer spezifischen Allergieform verantwortlich zu machen ist, und damit eine allergische Reaktion als Funktion von der Geburtssaison bzw. des Geburtsmonats eines atopisch disponierten Individuums betrachtet werden kann, versuchen die nachfolgenden Untersuchungen zu belegen.

1976 untersuchten BJÖRKSTEN und SUONIEMI (11) in Finnland die Geburtsmonatsverteilung von 728 Patienten mit einer Allergie gegen Tierhautschuppen und 1421 Patienten mit einer Pollenallergie. Sie erhielten eine biphasische Verteilungskurve mit Maxima in den Monaten März bis Mai sowie September bis November für beide Gruppen. Ein signifikant zunehmendes Risiko zu erkranken, war auffallend für die im Frühjahr geborenen männlichen jugendlichen Pollenallergiker, während das Risiko einer Erkrankung für die im Sommer und Winter geborenen am niedrigsten war.

Sie interpretierten ihre Ergebnisse als beweisend für das Vorhandensein einer frühen sensiblen Periode, während der ein oder mehrere saisonale Umweltfaktoren das Auftreten einer späteren allergischen Erkrankung beeinflussen.

PEARSON, FREED und TAYLOR verglichen 1977 (80) die Geburtsmonatsverteilung von 476 Patienten mit einer Allergie der Atemwege mit der Geburtsmonatsverteilung der

englischen Gesamtbevölkerung während eines bestimmten Zeitabschnittes und wiesen nach, daß graspollenallergische Patienten mit sommerbetonten Symptomen doppelt so häufig in den Monaten Dezember bis Januar als in den Monaten August bis November geboren waren.

Diese Untersuchungen belegten eine Korrelation zwischen einer saisonbezogenen allergischen Symptomatik und der Geburtsmonatsverteilung innerhalb einer allergischen Population, da bei Patienten mit perennialen Symptomen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Gesamtbevölkerung festgestellt werden konnten.

VOORHORST verweist auf eine Untersuchung von SCHOOK und SCHÜLLER in Heideheuvel (1974), die eine Ungleichverteilung der Geburtsmonate ihrer allergischen Patienten mit einer Priorität der Monate Juli bis Oktober ergab.

Diese Untersuchung aufgreifend, führten TAN und VOORHORST (100) 1978 im Raum Leiden (Niederlande) Untersuchungen an 1286 Patienten mit reiner Gras-Pollen-Allergie durch und erhielten hinsichtlich der Geburtsmonatsverteilung eine biphasische Kurve mit einem hohen Gipfel für den Monat März und einem niedrigen Gipfel für den Monat September.

Aufgrund dieser Ergebnisse betrachten VOORHORST und Mitarbeiter nur den März-Gipfel als typisch für die Beziehung zur Gras-Pollen-Allergie im Sinne einer Pollinose.

2.1.2 'Contra'

Versuche zahlreicher Untersucher konnten keine signifikante Korrelation zwischen jahreszeitlichen Pollen und perennialen Antigenen und den Geburtsdaten dieser Patienten herstellen. Die Faktoren, die das Entstehen einer spezifischen Sensibilität bei atopischen Individuen entscheiden, konnten noch nicht bestimmt werden. Warum entwickelt ein Kind Sensibilität gegen Pollen, während ein anderes in der gleichen Umgebung Sensibilität gegen Milben entwickelt?

Nach LEDERBERG's Theorie (61) ist die Disposition, atopisch zu reagieren, vererbt. Bevor das Neugeborene immunologisch reagieren kann, ist es einem Antigen X ausgesetzt. Da der Organismus nicht die Fähigkeit hat, dieses Antigen zu eliminieren, akzeptiert er es als etwas zu ihm gehöriges. Verliert der Körper aber das Antigen, so kann er später, nach Erlangung immunologischer Kompetenz, eine Sensibilität gegen dieses Antigen entwickeln.

Bleibt das Antigen aber im Körper, so wird das Individuum über wiederholte Expositionen hinweg nicht mehr gegen dieses Antigen sensibilisiert. Gegen andere Antigene wird der Organismus jedoch nach Antigenkontakt sensibilisiert.

Andererseits könnte ein Mangel an Kontakt mit dem Antigen bis nach Einsetzen der immunologischen Kompetenz eine Übersensibilität bei einem atopischen Individuum hervorrufen .

So konnten KLEINER et al. in ihrer Untersuchung über Korrelation zwischen Geburtsdatum und Sensibilität gegen Pollen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer Sensibilität gegen Ragweed, Gras- oder Baumpollen und den Geburtsdaten erreichen (53).

MORRISON SHMITH (72) konnte bei einer Analyse der Geburtsdaten von 410 Kindern mit Pollenallergie eine gleichmäßige Geburtsmonatsverteilung über das Jahr beobachten.

REED und Mitarbeiter (85) vermuteten, daß frühe Exposition gegenüber einem Allergen immunologische Toleranz gegen dieses verleiht und die spätere Entwicklung einer allergischen Reaktion verhindert. In einer Untersuchung an 150 Probanden konnten sie keine Korrelation zwischen Geburtsdaten und Pollenallergie feststellen.

PEARSON et al. (80) untersuchten an 476 Patienten mit respiratorischer Allergie, ob der Zeitpunkt der Geburt die Art der Allergie beeinflußt. Bei Pollenallergikern mit sommersaisonalen Symptomen konnte eine Beziehung zur Geburtssaison festgestellt werden. Weder die Geburtsmonatsverteilung der gesamten allergischen Probanden noch die von Männern oder Frauen getrennt genommenen unterschieden sich signifikant von der der Gesamtbevölkerung.

Ebenso haben Patienten, deren Symptome durch perenniale Antigene hervorgerufen werden, eine ähnliche Geburtsmonatsverteilung wie die Gesamtbevölkerung.

2.2 Methodik und Auswahlkriterien

2.2.1 Der Fragebogen

Der Fragebogen umfaßte 24 Hauptfragen, die den drei Fragenkomplexen

Familienvorgeschichte
Eigene Vorgeschichte
Jetzige Erkrankung

zugeordnet waren.

Mit dem Fragenkomplex "Familienvorgeschichte" wollten wir das Vorhandensein einer allergischen Familienanamnese der Untersuchungsperson überprüfen.

Die "Eigene Vorgeschichte" sollte zusätzliche Faktoren erfassen, die die Manifestation einer allergischen Erkrankung beeinflussen.

Der Fragenkomplex "Jetzige Erkrankung" sollte die Erhebung einer krankheitsspezifischen Anamnese ermöglichen, wobei besonderes Augenmerk auf Erstmanifestation, Verlauf und therapeutische Beeinflussung der Erkrankung gerichtet war.

21 Fragen sollten mit 'Ja' - 'Nein' - 'Unbekannt' beantwortet werden, drei Fragen sollten zusätzlich mit Text erläutert werden.

2.2.2 Die Patientenauswahl

234 Patienten, die sich im Zeitraum 1978/79 in Behandlung in der Allergiesprechstunde der Medizinischen Poliklinik des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin befanden, wurden in einer Fragebogenaktion um krankheitsbezogene Mitteilungen gebeten.

Bei allen Patienten war die Diagnose eines allergischen Asthma bronchiale gestellt worden. Diese Patienten waren entweder reine Pollen- oder reine Milbenallergiker. Die Fragebogenaktion erstreckte sich über den Zeitraum August 1979 bis zum Stichtag 3. Januar 1980.

Es wurden nur vollständig ausgefüllte Fragebogen berücksichtigt. 90 Fragebogen waren für unsere Untersuchung verwertbar, wovon jeweils 45 eine der beiden Allergikergruppen betrafen.

Die Auswahl der gesamten Patientengruppe erfolgte nach den Angaben in der Patientenakte.

Der direkte kutane Allergennachweis war mit dem Pricktest (Fa. Bencard) durchgeführt worden.

Die Allergenextrakte für die Gruppe der Pollenallergiker bestanden aus den Einzelgruppen Roggen- und Weizenpollen sowie den Hauptgruppen Gras-, Baum-, Strauch- und Unkrautpollen.

Es wurden alle Patienten erfaßt, bei denen eine einfach (+) oder mehrfach (bis +++) positive Hautreaktion auf einen Pollenextrakt festgestellt worden war.

Eine Differenzierung in einzelne Pollen-Untergruppen wurde nicht vorgenommen, da innerhalb einer Gruppe eine starke Kreuzpositivität besteht.

Der Allergenextrakt für die Gruppe der Milbenallergiker bestand aus der Hausstaubmilbe (*D. pteronyssinus*). Für diese Untersuchung wurde als positive Reaktion mindestens ein positiver Pricktest von (++) gefordert.

2.2.3 Kriterien der Fragensauswahl

Mit dem Fragenkomplex 1.1.0 bis 1.2.3 soll untersucht werden, ob in der Familie des betreffenden Patienten weitere allergische Erkrankungen aufgetreten sind, um das Vorhandensein einer allergischen Diathese zu überprüfen. Zusätzlich soll dadurch der hereditär-familiäre Einfluß allergischer Krankheiten auf das Manifestationsalter des Bronchialasthmas untersucht werden.

Mit der Frage 1.2.4 soll festgestellt werden, in welchem Umfang innerhalb unseres Patientengutes eine Weitervererbung der allergischen Diathese vorhanden ist.

Mit der Frage 2.1.0 soll der Anteil der Patientengruppe erfaßt werden, der gestillt wurde. Da das IgA mit der Muttermilch zum Teil von der Mutter auf das Kind übertragen werden kann, und ein IgA-Mangel im ersten Lebensjahr die Penetration von Allergenen in den Respirationstrakt ermöglicht (101), wird die Hypothese aufgestellt, daß der Manifestationszeitpunkt der Allergie bei ungestillten Kindern altersmäßig früher liegt als bei gestillten. Der Einfluß der Länge der Stillzeit in Monaten soll mit der Zusatzfrage untersucht werden.

Mit der Frage 2.2.0 soll überprüft werden, ob bei unserer Patientengruppe ein Zusammenhang zwischen einer früher durchgemachten Keuchhustenerkrankung und der Allergiemanifestation besteht.

Infekte im Bereich der Atemwege scheinen als Wegbereiter einer atopischen Typ-I-Reaktion zu wirken.

FINDEISEN (30) führte Untersuchungen an 132 Kindern im Alter von 4 bis 14 Jahren durch, die innerhalb von 12 Monaten nach einer Infektion der Atemwege (Pertussis u. a.) erstmals typische Asthmaanfälle entwickelten. In knapp zwei Drittel der Fälle (61,4 %) handelte es sich dabei um ein exogen-atopisches Asthma (Typ I).

Virale oder bakterielle Stimuli können über eine Entzündung im Bereich der Respirationsschleimhaut zu einer Schädigung der Grenzflächen (erworbener Adenylzyklasedefekt) führen und dadurch als "Initialzündung" für ein atopisches Asthma wirken (z. B. Hausstaubasthma nach vorangegangener Pertussis über den "histamine sensitising-factor").

Dieses wurde besonders deutlich, wenn eine Atemwegsinfektion innerhalb der ersten zwei Lebensjahrzehnte auftrat.

Die Frage 2.2.1 soll erfassen, ob dem Bronchialasthma eine atopische Dermatitis im Kindesalter vorangegangen ist, denn nicht selten stellt die atopische Dermatitis im Säuglingsalter den Anfang von IgE-bedingten allergischen Erkrankungen dar.

Mit dem Fragenkomplex 3.1.0 bis 3.1.4 soll die Erstmanifestation des Bronchialasthmas jahreszeitlich erfaßt werden.

Die Fragen 3.1.5 bis 3.1.8 sollen das Lebensalter bei der Erstmanifestation des Asthma bronchiale feststellen. VOORHORST et al. (100), PEARSON et al. (80) und BJÖRKSTEN et al. (11) weisen in ihren Untersuchungen auf die Bedeutung des Alters bei der Erstmanifestation der Allergiesymptome hin. In Bezug auf die Geburtsmonatshäufigkeitsverteilungen ihrer allergischen Patienten erzielten sie besonders deutliche Ergebnisse, wenn das Alter beim ersten Auftreten allergischer Reaktionen niedrig lag.

Unsere Klassifikation hinsichtlich Lebensalter und Jahreszeit stimmt mit der von VOORHORST überein.

Die jahreszeitliche Aufteilung in Fragenkomplex 3.2.0 bis 3.2.5 entspricht der Gliederung in den Fragen 3.1.0 bis 3.1.4. Hierdurch soll das saisonale und perenniale Auftreten der allergischen Symptomatik erfaßt und unterschieden werden. Wir erwarten für das Pollenasthma eine saisonale und für das Milbenasthma eine perenniale Symptomverteilung.

Zusätzlich soll mit diesem Fragenkomplex untersucht werden, ob eine Übereinstimmung zwischen der Jahreszeit der Erstmanifestation der allergischen Symptome und der des später vorwiegenden Auftretens besteht. Wir beziehen uns dabei auf die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen, die die Erstmanifestation der Allergie mit einer vulnerablen Phase in den ersten Lebensmonaten in Verbindung bringen (11, 80, 100).

Es soll überprüft werden, ob die Art und der Zeitpunkt der späteren allergischen Erkrankung durch diese frühe sensible Phase geprägt werden.

Die Fragen 3.3.0 bis 3.5.6 sollen den Krankheitsverlauf unter Therapieeinfluß untersuchen. Es ist zu erwarten, daß aus einer spezifischen Hyposensibilisierung oder einer symptomatischen Corticoidtherapie eine Symptomunterdrückung bzw. eine jahreszeitliche Verschiebung des Auftretens der Allergiesymptomatik resultiert.

Die Frage 3.3.1 wurde als Kontrollfrage benutzt, um sicherzustellen, daß es sich bei den Patienten um reine Pollen- und Milbenasthmatiker handelt.

Die Fragen nach dem Krankheitsverlauf 3.5.4 bis 3.5.6 sind als Pufferfragen gedacht, um die Ergebnisse von 3.3.0 zu kontrollieren.

2.3 Statistische Grundlagen

Die Geburtsmonatsverteilung der Gruppe der pollen- und milbenallergischen Asthmatiker wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Die Kontrollgruppe wurde als zufällige Stichprobe aus dem Berliner Telefonbuch 1980 ermittelt.

Für die Auswertung unserer Fragebogen benutzten wir teilweise das SPSS (statistical package for the social sciences)-System der Freien Universität Berlin.

Zum Vergleich zweier dichotomer Variablen kam der Vierfelder-chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

Der Berechnung eines χ^2 -Testes liegen somit stets Vierfeldertafeln folgender Form zugrunde (13):

	Variable		
	1. Dimension	2. Dimension	
1. Stichprobe	a	b	a + b
2. Stichprobe	c	d	c + d
	a + c	b + d	N

$$\chi^2 = \frac{N (ad - bc)^2}{(a+b) (c+d) (a+c) (b+d)}$$

$$N = a + b + c + d$$

Die χ^2 -Methode kann also zur Überprüfung der Frage herangezogen werden, ob empirisch gefundene Häufigkeiten sich hinsichtlich einer oder mehrerer Variablen signifikant unterscheiden, d. h., statistisch bedeutsam sind.

Darüberhinaus kann mit Hilfe der χ^2 -Rechnung eine empirische Verteilung mit einer erwarteten Verteilung auf eine Normalverteilung hin überprüft werden.

Zur Kennzeichnung des Zusammenhanges zwischen Variablen alternativer Merkmalsklassen wurde der Vierfelder-Koeffizient Phi verwendet.

Der Phi-Koeffizient beschreibt den Grad des Zusammenhangs zweier Variablen, sagt jedoch nichts über die Signifikanz der Beziehung aus.

$$\Phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}} = \frac{ad - bc}{\sqrt{(a+b)(a+c)(b+d)(c+d)}}$$

Aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße waren die Voraussetzungen für eine inferenzstatistische Prüfung häufig nicht gegeben. Deshalb haben wir alle Ergebnisse unserer Untersuchung rein deskriptiv ausgewertet (23, 31, 45).

3 ERGEBNISSE

3.1 Allergisches Athma bronchiale und Geburtsmonatsverteilung

Die Geburtsmonatsverteilung für das Gesamtkollektiv der milbenallergischen Asthmatiker ist in Tabelle II_M, Abb. I_M und Abb. II_M dargestellt.

Wie Tabelle II_M zeigt, lag mit 15,6 % der Monat April als Geburtsmonat für die Milbenallergiker an erster Stelle. Es folgten die Monate September und Oktober mit je 13,3 %. Im März wurden 11,1 % der Patienten geboren. Dann folgten die Monate Mai und November mit 8,9 %, Februar und August mit 6,7 %. In den Monaten Januar, Juni und Juli wurden 4,4 % dieser Probandengruppe geboren. Nur 2,2 % der Milbenallergiker wurden im Monat Dezember geboren.

Die Verteilung der Geburtsmonate der Gesamtgruppe der Milbenallergiker unterschied sich von der Gleichverteilung.

Betrachtet man den geglätteten Polygonzug für die Häufigkeitstabelle II_M, so zeigt sich, daß mehr milbenallergische Patienten in den Monaten März bis April und September bis Oktober als in den übrigen Monaten geboren wurden (Abb. II_M).

Wie in Tabelle II_P und Abb. I_P aufgeführt, wurden die pollenallergischen Patienten mit 17,8 % am häufigsten im Monat Dezember geboren.

Danach folgten die Monate April und Juli mit je 11,1 %. Auf die Monate März, Juni, Oktober und November verteilten sich jeweils 8,9 % der pollenallergischen Patienten. 6,7 % der Patienten hatten ihren Geburtsmonat entweder im Mai oder September, die Monate Februar und

August folgten mit je 4,4 %. Im Monat Januar wurden nur 2,2 % der Pollenallergiker geboren.

In Abbildung III_p wird der geglättete Polygonzug der Geburtsmonatsverteilung für die pollenallergischen Patienten dargestellt. Hinsichtlich der Verteilung über das Jahr ergaben sich zwei Gipfel: ein niedriger für die Monate April bis Juni und ein deutlich höherer für die Monate November und Dezember.

Demnach wurden unsere pollenallergischen Patienten am häufigsten im Spätherbst bzw. zu Winterbeginn geboren.

In Tabelle IIa und Abbildung II wird die Geburtsmonatsverteilung aller Milben- und Pollen-Allergiker mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Während sich die Geburtsmonate der Probanden aus der Kontrollgruppe nahezu gleich auf die Jahresmonate verteilten, zeigte die Geburtsmonatsverteilungskurve der Milbenallergiker zwei deutliche Gipfel im Frühjahr und Herbst. Die Geburtsmonatsverteilungskurve der pollenallergischen Patienten zeigte einen markanten Spike im Monat Dezember, in dem gleichzeitig die wenigsten Milbenallergiker geboren wurden.

3.2 Beeinflussung der Ergebnisse

3.2.1 Geschlecht und Alter

Bei den 45 milbenallergischen Patienten handelte es sich um 32 weibliche und 13 männliche Personen (Tabelle I_M). Einer der Patienten war ein Kind bis zu 15 Jahren. Der jüngste Patient war 10 Jahre, der älteste 65 Jahre alt. Der Durchschnitt des Lebensalters lag bei 34,9 Jahren. Die Verteilung wurde aus den Patienten aller Altersgruppen aufgestellt.

In Tabelle II_M wird die Geburtsmonatsverteilung für weibliche und männliche Milbenallergiker getrennt durchgeführt. 21,9 % der weiblichen Patienten wurden im Monat April geboren. In den Monaten März, September und Oktober wurden 12,5 %, im Februar und Mai 9,4 % und in den Monaten Januar, Juni und November 6,3 % der milbenallergischen Frauen geboren. Der Monat August lag mit 3,1 % für weibliche Milbenallergiker an letzter Stelle.

Bei männlichen Patienten zeigte sich für die Milbenallergiker eine Gleichverteilung für die Monate Juli bis einschließlich November. In diesen fünf aufeinanderfolgenden Monaten wurden jeweils 15,4 % der milbenallergischen männlichen Asthmatiker geboren. In den Monaten März, Mai und September wurden 7,7 % dieser untersuchten Gruppe geboren; die restlichen Monate waren bei dieser Gruppe nicht vertreten.

Wie in Abbildung Ia_M dargestellt, ist in dem Stufenhistogramm für die weiblichen milbenallergischen Patienten von Jahresbeginn bis zum Monat April ein stetiges Ansteigen zu verzeichnen, wobei der April das absolute Maximum darstellt, während bis August ein stetiger Abfall erfolgt. Im September und Oktober treten zwei Spitzen in Form eines relativen Maximums auf und zum Jahresende hin fallen die Werte wieder ab.

Das Stufenhistogramm für die männlichen Milbenallergiker verläuft in der zweiten Jahreshälfte gleichbleibend, während ab Dezember bis zur Jahresmitte kleinere Werte auftreten. So wird erkennbar, daß die beiden besonders ausgeprägten Gipfel in der Geburtsmonatsverteilungskurve der Gesamtheit der Milbenallergiker ausschließlich auf die weiblichen Patienten zurückzuführen ist.

Bei den Patienten mit perennialen Symptomen mit oder ohne sommersaisonale Exazerbationen wurde ein Unterschied der Geburtsmonatsverteilung verglichen mit der Kontrollgruppe gefunden. Wurde die Gruppe nach Geschlecht unterteilt, so traf dieses Ergebnis nur für die weiblichen Patienten zu.

In über 60 % der Fälle wurde in beiden Allergikergruppen der Geburtsort Berlin angegeben (Tab. I_M u. I_P), so daß eine relative Homogenität hinsichtlich klimatischer Gegebenheiten resultierte.

Die Gruppe der 45 pollenallergischen Patienten setzte sich aus 29 Personen männlichen und 16 Personen weiblichen Geschlechts zusammen (Tab. I_P). Acht Patienten waren jünger als 15 Jahre, der jüngste war 10 Jahre alt. Das Lebensalter des ältesten Patienten in der Gruppe betrug 51 Jahre. Das mittlere Lebensalter lag bei 28,6 Jahren.

Auffällig war die Dominanz des männlichen Geschlechts und die große Anzahl junger Patienten. Für die Gruppe der Pollenasthmatiker trifft die von BRODER et al. (17, 18) beschriebene Feststellung zu, daß in einer allergischen Population der Anteil der jüngeren männlichen Patienten überwiegt.

In der Gruppe der milbenallergischen Asthmatiker waren entgegen unseren Erwartungen deutlich mehr weibliche Patienten vertreten.

Unterteilte man die Geburtsmonate der Pollenallergiker in weibliche und männliche Patienten (Tab. II_p und Abb. Ia_p), so zeigte sich für beide Gruppen der Geburtsmonat Dezember ebenfalls als führend. Die Monate März, April und Juni mit je 12,4 % waren darauf folgend bei den weiblichen Patienten am häufigsten vertreten. Bei den männlichen Patienten folgten auf den Geburtsmonat Dezember der Juli mit 13,8 % und die Monate April, Oktober und November mit je 10,3 %. Die restlichen Jahresmonate waren annähernd gleichverteilt.

Der Debergipfel in Abb. I_p wurde demnach sowohl durch die männlichen als auch durch die weiblichen Patienten bestimmt.

3.2.2 Allergische Familienanamnese

Wie in Tabelle I_M dargestellt, bejahten 42,2 % der Gesamtgruppe der Milbenallergiker eine allergische Familienanamnese. In der Gruppe der weiblichen Patienten gaben 37,5 % und in der Gesamtheit der männlichen 53,8 % eine allergische Diathese an.

Für das Gesamtkollektiv der milbenallergischen Patienten lag der Monat September mit 15,8 % als Geburtsmonat an erster Stelle. Es folgten die Monate Januar, Februar, April, Mai und August mit 10,5 %; in den restlichen Monaten wurden jeweils 5,3 % dieser Patientengruppe geboren. Die meisten weiblichen Patienten dieser Gruppe wurden mit 16,7 % in den Monaten Januar, Februar, April und Mai geboren, während 28,6 % der männlichen milbenallergischen Patienten mit allergischer Familienanamnese im Monat September geboren wurden (Tab. XIII_M u. Abb. IX_M).

Von den männlichen Milbenallergikern mit allergischer Familienanamnese unterschied sich die Geburtsmonatsverteilung von der entsprechend in Bezug genommenen Kontrollgruppe.

Bei den pollenallergischen Patienten war in 44,4 Prozent der Fälle eine allergische Familienanamnese nachzuweisen (Tab. I_P).

Nach Geschlechtern getrennt traf dies für 41,4 % der männlichen und 50 % der weiblichen Patienten zu.

In Tabelle XIII_P und in Abbildung IX_P wird die allergische Familienanamnese der Pollenallergiker in Abhängigkeit vom Geburtsmonat aufgeführt.

Für die Gruppe der Patienten mit positiver Familienanamnese ergab sich für die Monate Februar bis Juli und Oktober eine Gleichverteilung sowohl für männliche als

auch weibliche Patienten (Abbildung IXa_p). Im Januar wurde nur ein männlicher, im September nur ein weiblicher Patient geboren. In den Monaten November und Dezember überwogen die männlichen Pollenallergiker.

Bei den Patienten mit saisonalen Symptomen wurde ein Unterschied der Geburtsmonatsverteilung im Vergleich mit der Kontrollgruppe gefunden, auch wenn die Gruppe hinsichtlich einer vorhandenen allergischen Familienanamnese untersucht wurde.

Mit ihrem Gipfel zu Winterbeginn stimmte sie weitgehend mit der Geburtsmonatsverteilung der Gesamtgruppe der Pollenasthmatiker überein.

3.2.3 Jahreszeit bei Erstmanifestation von Symptomen

In Tabelle III_M ist die Jahreszeit des erstmaligen Auftretens der allergischen Krankheitssymptome für die milbenallergischen Patienten aufgeführt. Am häufigsten trat die Erstsymptomatik bei den Milbenallergikern mit 37,8 % in den Monaten November bis Januar auf. In der Häufigkeit folgten die Monate Mai bis Juli mit 24,4 % und Februar bis April mit 22,2 %. In den Monaten August bis Oktober hatten nur 15,6 % der Milbenallergiker erstmalig Symptome. Diese Werte lagen für weibliche und männliche Patienten annähernd im gleichen Bereich.

Bei den Pollenallergikern (Tab. III_p) lagen die Monate Mai bis Juli als Erstmanifestationszeitpunkt mit 73,3 % an erster Stelle. In dieser Jahreszeit hatten 75 % männliche und 63,8 % weibliche Patienten erstmalig allergische Symptome.

Für die Monatsgruppen Februar bis April, August bis Oktober und November bis Januar ergab sich mit je 11,1 % eine Gleichverteilung. Hierbei differierten die Werte zwischen weiblichen und männlichen Patienten erheblich (Tab. III_p).

Wie erwartet, traten bei den Milbenallergikern die Erstsymptome häufiger in den Wintermonaten auf, während sich bei den pollenallergischen Patienten die Erstsymptomatik hauptsächlich in den frühen Sommermonaten zeigte (Abb. IV_M u. IV_p).

In Abbildung VIII_M wird die jahreszeitliche Erstmanifestation der asthmatischen Erkrankung in Abhängigkeit vom Geburtsmonat für alle Milbenallergiker dargestellt.

Wie auch Abb. I_M zeigt, wurden die milbenallergischen Patienten am häufigsten in den Monaten März bis Mai und September bis November geboren. Die Häufigkeit der jahreszeitlichen Erstmanifestation lag für diese Patienten eindeutig in den Monaten November bis Januar. Auch bei den Patienten, die in den restlichen Monaten geboren wurden, zeigte sich die Erstsymptomatik hauptsächlich in den Monaten November bis Januar.

Somit ist für die Patienten, die auf das peranniale Milbenantigen allergisch reagierten, keine Abhängigkeit des erstmaligen Auftretens der Symptome vom Geburtsmonat gegeben.

Die Abb. VIII_p stellt die Geburtsmonatsverteilung unter Berücksichtigung der Erstmanifestation der Symptome für alle Pollenallergiker dar.

Entsprechend Abb. I_p wurden die pollenallergischen Patienten am häufigsten im Dezember geboren. Danach folgten der Häufigkeit die Geburtsmonate April und Juli.

Bei den in diesen Monaten geborenen Patienten lag der Zeitpunkt der Erstmanifestation der allergischen Erkrankung nahezu ausschließlich in den Monaten Mai bis Juli.

Daß auch von den in den restlichen Monaten geborenen Patienten die Erstmanifestationssaison Mai bis Juli häufig angegeben wurde, läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückführen, daß von einigen Patienten Mehrfachangaben gemacht wurden, wenn die Monate der allergischen Erstmanifestation teilweise auch in der jeweils angrenzenden Monatssaison lagen.

3.2.4 Lebensalter bei Erstmanifestation von Symptomen

In Tabelle IV_M wird das Lebensalter der Milbenasthmatiker beim Erstauftreten der allergischen Symptomatik aufgeführt. Bei 37,8 % der Patienten traten die Symptome erstmalig im Alter über 26 Jahren auf. Erst dann folgte das Erstmanifestationsalter bis zu fünf Jahren mit 24,4 %. Darunter lag der Anteil der männlichen Patienten mit 30,7 % höher als der Anteil der weiblichen mit 21,9 %. Mit 20,0 % war das Lebensalter von 16 bis 25 Jahren vertreten. Nur in 17,8 % der Fälle trat die Erkrankung für die milbenallergischen Asthmatiker erstmalig im Alter von 6 bis 15 Jahren auf. Hierbei fiel der relativ hohe Anteil der männlichen Patienten mit 23,1 % gegenüber 15,6 % bei den weiblichen Patienten auf; dagegen waren bei einem Erstmanifestationsalter von 16 - 25 Jahren die männlichen Patienten nur mit 7,7 % gegenüber 25,0 % weiblicher Patienten vertreten.

Abb. VII_M zeigt die Geburtsmonatsverteilung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Erstmanifestation für die Milbenallergiker. In der Häufigkeit an erster Stelle lag der Geburtsmonat April für das Erstmanifestationsalter 16 bis 25 Jahre und der Monat Oktober für das Lebensalter über 26 Jahre bei Erstmanifestation.

In der Häufigkeit folgten die Geburtsmonate März und September ebenfalls für die Altersstufe über 26 Jahre bei Erstmanifestation. Die restlichen Geburtsmonate waren im Hinblick auf das Alter bei Erstmanifestation relativ gleich verteilt.

Bei den weiblichen Patienten zeigte sich für das Erstmanifestationsalter 16 bis 25 Jahre eine Häufung für die im April geborenen. Eine zweite Häufung zeigten die im Oktober geborenen weiblichen Patienten für das Erstmanifestationsalter über 26 Jahre (Abb. VIIa_M).

Die Tabelle IV_P stellt das Lebensalter der Pollenasthmatiker beim Erstauftreten der Krankheitssymptome dar.

Mit 39,5 % lag der Erkrankungsbeginn am häufigsten im Lebensalter zwischen 6 und 15 Jahren. Hierunter waren deutlich mehr männliche (44,4 %) als weibliche Allergiker (31,3 %) vertreten.

Im Alter von 16 bis 25 Jahren hatten 37,3 % der Patienten ihre ersten Krankheitssymptome. Hier lag der Anteil der weiblichen Allergiker mit 43,7 % deutlich höher als der der männlichen Asthmatiker (33,3 %). 13,9 Prozent entwickelten ihr allergisches Asthma bronchiale im Lebensalter bis zu 5 Jahren und 9,3 Prozent waren bei Eintritt der Erkrankung älter als 26 Jahre.

Wie in Abbildung V_P gezeigt wird, trat die Erstmanifestation des allergischen Pollenasthmas im Lebensalter zwischen 6 und 15 Jahren besonders häufig bei den männlichen Probanden auf und entspricht damit dem Ergebnis der Gesamtgruppe.

Abbildung VII_p veranschaulicht die Geburtsmonatsverteilung der pollenallergischen Patienten im Zusammenhang mit dem Lebensalter bei der Erstmanifestation der Symptome.

Der Geburtsmonat Dezember lag für die Patienten, die ihre Symptome erstmalig im Alter von 6 bis 15 Jahren zeigten, an erster Stelle. Für die Geburtsmonate März und November überwog ebenfalls das Erstmanifestationsalter von 6 bis 15 Jahren. Die Patienten in der Altersgruppe 16 bis 25 Jahre bei Erstmanifestation wurden überwiegend im Juni geboren.

In Abb. VIIa_p liegt das Erstmanifestationsalter von 6 bis 15 Jahren für die im Dezember geborenen weiblichen Pollenallergiker an erster Stelle. Bei den männlichen Patienten verteilte sich dasselbe Manifestationsalter überwiegend auf die Geburtsmonate März, Oktober, November und Dezember.

3.2.5 Erstmanifestation im Alter bis zu fünf Jahren

Wie in Abb. VIIa_M aufgeführt, überwog bei den weiblichen Patienten das frühe Manifestationsalter besonders bei den im Januar, Februar, März, Mai, Juni und September geborenen. Für die männlichen Patienten zeigt sich das Erstmanifestationsalter bis zu fünf Jahren auf die Monate Mai, August, November und Dezember verteilt.

Betrachtet man die Abb. VIIa_p nur für das Erstmanifestationsalter bis zum fünften Lebensjahr, zeigt sich, daß die männlichen Pollenallergiker, bei denen die allergische Erkrankung in diesem Altersabschnitt erstmalig auftrat, nur in den Wintermonaten November, Dezember, Januar und Februar geboren wurden, die weiblichen Pollenallergiker dagegen im Juni und August.

3.3 Zusätzliche Ergebnisse

3.3.1 Jahreszeit der Erstmanifestation und vorwiegendes Auftreten der Erkrankung

In den Tabellen V_M und V_P sind die Monate des vorwiegenden Auftretens der Symptome für die milben- und pollenallergischen Asthmatiker aufgeführt und in den Abbildungen VI_M und VI_P graphisch dargestellt.

73,3 % aller Pollenallergiker hatten in der Monats-saison Mai bis Juli zum ersten Mal allergische Symptome. Mit 64,3 % traten in diesem Jahresabschnitt auch die häufigsten Beschwerden auf.

Die Perioden Februar bis April und August bis Oktober waren ungefähr gleichverteilt. Insgesamt traten einige Überschneidungen auf, da Mehrfachangaben gemacht wurden.

Nur 10,7 % der pollenallergischen Asthmatiker gab ein jahreszeitlich unabhängiges Beschwerdemuster an, wie es für eine saisonale Erkrankung nicht anders erwartet wurde.

In der Gruppe der milbenallergischen Asthmatiker wurde mit 37,8 % die Monatssaison November bis Januar am häufigsten als Jahreszeit der Erstmanifestation angegeben (Tab. III_M).

Hinsichtlich des vorwiegenden Auftretens der Symptome wurde von der großen Mehrzahl (68,8 %) der Milbenallergiker eine jahreszeitliche Unabhängigkeit angegeben, wie es für das perennale Milbenantigen erwartet wurde (Tab. V_M).

3.3.2 Erstmanifestationsalter und allergische Familienanamnese

In Tabelle VIII_M stellten wir das Erstmanifestationsalter der allergischen Erkrankung von Patienten mit allergischer Familienanamnese dem von Patienten ohne eine familiäre allergische Disposition gegenüber. Bei den Milbenallergikern mit allergischer Familienanamnese traten die Symptome in 72,7 % der Fälle erstmalig im Alter bis zu fünf Jahren auf. Von diesen Patienten waren 71,4 % weiblichen und 75,0 % männlichen Geschlechts. Dagegen zeigten die Milbenallergiker ohne allergische Familienanamnese in 82,3 % der Fälle eine Erstmanifestation der Symptome im Alter von mehr als 26 Jahren.

Bei den Pollenallergikern mit allergischer Familienanamnese war das Erstmanifestationsalter in der Altersgruppe von 16 bis 25 Jahren mit 56,3 Prozent am häufigsten vertreten. Diese Patientengruppe setzte sich zu 85,7 % aus Frauen und zu 33,3 % aus Männern zusammen.

Unter den Pollenallergikern ohne allergische Familienanamnese trat in 75 % der Fälle die Erkrankung im Altersabschnitt von > 26 Jahren erstmalig auf (Tab. VIII_P).

In der Altersstufe bis zu 5 Jahren bei Erstmanifestation war der Anteil an Patienten mit vorhandener und fehlender allergischer Familienanamnese gleichgroß.

Inwieweit die Stärke des hereditär-familiären Einflusses ein frühes Manifestationsalter des Asthma bronchiale begünstigt, muß anhand unserer Untersuchungen für die Milben- und Pollen-Asthmatiker unterschiedlich beurteilt werden.

Die Milbenallergiker mit ererbter allergischer Diathese zeigten ein wesentlich früheres Krankheitsmanifestationsalter als diejenigen ohne positive Familienanamnese.

Für die Gruppe der Pollenallergiker kommen wir zu dem gleichen Ergebnis wie RATNER, der keinen Zusammenhang zwischen einem starken hereditären Einfluß und einem frühen Krankheitsmanifestationsalter herausfand (84).

3.3.3 Weitervererbung der allergischen Diathese

In Tabelle IX_{M+P} wird die Weitervererbung der allergischen Diathese an die Kinder von Patienten mit und ohne allergische Familienanamnese aufgeführt. Dabei zeigten die Kinder von Milbenallergikern mit allergischer Familienanamnese keine deutlichere Allergiebereitschaft als die Kinder von Patienten ohne eine allergische Familienanamnese.

Auch bei den Kindern der Pollenallergiker war das Allergieverhalten bei vorhandener oder fehlender vererbter allergischer Diathese der Eltern nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle IX_P).

Uns interessierte, in welchem Maße sich eine vorhandene allergische Familienanamnese auf die Nachkommenschaft unserer Patienten auswirkt. Wir erwarteten mehr allergische Manifestationen bei den Kindern der Patienten mit vorhandener als bei denen mit fehlender allergischer Familienanamnese.

Der Anteil allergiegehalteter Kinder war jedoch in beiden Gruppen ungefähr gleich groß. Eine positive Familienanamnese über mehrere Generationen hinweg ist demnach nicht entscheidend für die "Durchschlagkraft" einer allergischen Erkrankung.

3.3.4 Atopische Dermatitis

In 46,7 % der Fälle ist bei den milbenallergischen Patienten neben dem Asthma bronchiale eine atopische Dermatitis diagnostiziert worden. Wie in Tabelle XII_M dargestellt, bestand dieses Patientenkollektiv mit vorausgegangener atopischer Dermatitis zu 81,0 % aus weiblichen und zu 19,0 % aus männlichen Patienten.

In Tabelle XII_p wird das frühere Auftreten einer atopischen Dermatitis für die pollenallergischen Patienten aufgeführt.

66,7 % verneinten die Frage nach einer vorangegangenen Dermatitis. Nur bei 31,1 % der Pollenallergiker war diese allergische Hauterkrankung aufgetreten. Diese Gruppe setzte sich im Gegensatz zu den Milbenallergikern aus mehr männlichen (71,4 %) als weiblichen (28,5 %) zusammen.

Die atopische Säuglingsdermatitis stellt oft den Anfang IgE-bedingter allergischer Erkrankungen dar. Säuglinge mit atopischer Dermatitis weisen oft besonders hohe IgE-Werte auf. Man vermutet in diesem Zusammenhang eine familiäre Disposition für die Typ-I-Allergie. Bei diesen Kindern manifestiert sich diese genetisch bedingte Urticaria im späteren Leben meist als Rhinitis oder Asthma. Die betroffenen Säuglinge weisen meist immunologische Defekte auf. Die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphocyten ist vermindert; d. h., der hohe IgE-Gehalt des Plasmas ist möglicherweise auf das Fehlen der Suppressor-T-Zellen zurückzuführen.

Bei unseren milbenallergischen Patienten lag der Anteil der Patienten mit vorausgegangener atopischer Dermatitis unter 50 %. Auffällig war der hohe Anteil an weiblichen

Patienten mit vorausgegangener Neurodermitis.

Bei den Pollenallergikern konnte nur in ca. 30 % der Fälle eine vorausgegangene Neurodermitis festgestellt werden. Hier überwog jedoch deutlich der Anteil der männlichen Asthmatiker.

In unserer Untersuchung konnte nur für die milbenallergischen Asthmatiker in nahezu der Hälfte der Fälle eine Neurodermitis als Beginn der IgE-bedingten allergischen Erkrankung angesehen werden.

3.3.5 Stillzeit und Keuchhusten

Aus dem Patientengut der Milbenallergiker wurden 77,8 % gestillt. Wenn wir das Lebensalter bei erstmaligem Auftreten der Symptome unter dem Aspekt der Stillzeit betrachten, so wurden, wie in Tabelle IV_M dargestellt, von den 24,4 % der Milbenallergiker, deren Symptomatik erstmalig im Alter bis zu fünf Jahren auftrat, 18,8 % der Patienten für eine Dauer von 0,5 bis 2 Monaten und 9,1 % der Patienten für einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten gestillt (Tab. X_M).

Mit 73,3 % wurde die große Mehrheit der pollenallergischen Patienten gestillt (Tab. VI_P).

Die Stillzeitdauer belief sich zwischen zwei und zehn Monaten. Sie betrug mit 26,7 % am häufigsten 2 Monate. 11,1 % der Pollenallergiker wurde 1/2 Jahr lang gestillt, bei 8,9 % betrug die Stillzeitdauer 3 Monate.

Die restliche Gruppe lag mit 2,2 - 6,7 % dazwischen. In Tabelle X_P wird der Einfluß der Stillzeitdauer auf das Lebensalter bei der Erstmanifestation dargestellt.

Hierfür konnten nur 26 Patienten berücksichtigt werden, da bei 15 Probanden die Angaben entweder zur Stillzeitdauer oder zum Lebensalter bei Erstmanifestation fehlten. Vier Patienten wurden nicht gestillt.

Bei 83,3 % der Patienten mit einer Stillzeitdauer bis zu zwei Monaten trat die Erkrankung im Lebensalter bis zu fünf Jahren auf.

In der Gruppe der Pollenallergiker, die 3 - 5 Monate oder 6 - 10 Monate lang gestillt wurde, trat die Erkrankung in diesem frühen Lebensalter nicht auf.

Von den pollenallergischen Patienten, die ihre ersten Krankheitssymptome im Lebensalter zwischen 6 und 15 Jahren entwickelten, wurden nahezu 50 % 6 - 10 Monate lang gestillt.

In der Gruppe der länger als zwei Monate lang gestillten Allergiker lag der Männeranteil für das Erstmanifestationsalter zwischen 6 und 15 Jahren insgesamt höher.

Auf die besondere Bedeutung der via Muttermilch transferierten Immunglobuline als Schutzfaktor gegen Infektionen in der neonatalen Periode wurde u. a. 1972 von HANSON und WINBERG (42) und 1973 von GOLDMAN und SMITH (34) hingewiesen.

Die Bedeutung des Immunglobulin A für den Ablauf eines allergischen Geschehens wird von zahlreichen Autoren unterschiedlich beurteilt. Während einige Untersucher (TAYLOR, 101; KOIVIKKO, 55) dem IgA eine gewisse protektive Wirkung zuschreiben, wird dieses von anderen Autoren (BRASHER et al., 16) verneint.

Das Vorkommen von Immunglobulin A in der Muttermilch wirft die Frage auf, ob durch den Mutter-Kind-Transfer von IgA der Manifestationszeitpunkt einer allergischen Erkrankung beeinflusst wird.

Unser Vorhaben, das Manifestationsalter bei Ausbruch der allergischen Erkrankung für gestillte und ungestillte Patienten zu vergleichen, mußten wir modifizieren, da in beiden Allergikergruppen mehr als zwei Drittel der Patienten gestillt wurden. Demzufolge beurteilten wir den Einfluß der Länge der Stillzeitdauer.

1974 kam KOIVIKKO (56) in einer finnischen Studie zu dem Ergebnis, daß bei gestillten Kindern der Manifestationszeitpunkt des allergischen Asthma bronchiale verschoben wird. Je länger die Stillzeitdauer war, desto später trat die Erkrankung auf.

Für die Gruppe der milbenallergischen Asthmatiker ließ sich eine protektive IgA-Wirkung durch eine längere Stillzeitdauer nicht verifizieren.

Im Gegensatz dazu läßt sich für die Gruppe der Pollenallergiker vermuten, daß eine längere Stillzeitdauer den Ausbruch der allergischen Erkrankung in eine spätere Lebensphase verschiebt.

Für eine perenniale Antigenexposition scheint der IgA-Schutz nicht die gleiche Relevanz zu haben wie für eine saisonale Antigenexposition. Wenn die Stillzeit in die Blütezeit hineinreicht, scheint eine Sensibilisierung unter IgA-Schutz die Manifestation der allergischen Erkrankung in ein späteres Lebensalter zu verlagern.

Gegenüber dem ubiquitären Hausstaubmilbenantigen scheint die Anwesenheit von IgA nicht in gleicher Weise zu wirken.

Eine mögliche Interaktion zwischen Stillzeitdauer und Geburtsmonatsverteilung zu untersuchen, muß einer größeren angelegten Studie überlassen werden.

Insgesamt 42,2 % der Patienten mit Hausstaubmilbenallergie hatten, wie in Tabelle VII_M dargestellt, anamnestisch einen Keuchhusten. In Tabelle XI_M wird das Erkrankungsalter an Keuchhusten dem Alter bei Erstmanifestation der Symptome gegenübergestellt. Nur 9,1 % der Patienten, deren Krankheitssymptomatik erstmalig im Alter bis zu 5 Jahren auftrat, hatten auch im Alter bis zu 5 Jahren Keuchhusten. Demgegenüber hatten 29,4 % der Milbenallergiker, deren Erkrankung erst im Alter von mehr als 26 Jahren begann, im Alter bis zu 5 Jahren Pertussis. Bei den restlichen 58,3 % der Patienten, die im Alter bis zu fünf Jahren an Pertussis erkrankten, lag das Erstmanifestationsalter der allergischen Erkrankung zwischen 6 und 25 Jahren.

12,5 % der Patienten, die im Alter von 6 bis 15 Jahren erstmalig erkrankten, hatten im Alter von 6 bis 10 Jahren Keuchhusten. 5,9 % der Milbenallergiker mit Erstmanifestation im Alter von mehr als 26 Jahren erkrankten auch in diesem Lebensalter an Keuchhusten.

Nur 28,9 % der Pollenallergiker hatten eine Keuchhustenerkrankung durchgemacht, bei mehr als 50 % der Patienten war keine Keuchhustenerkrankung aufgetreten (Tabelle VII_P).

Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Keuchhustenerkrankung lag zwischen einem und sieben Jahren.

Mit 8,9 % trat der Keuchhusten am häufigsten im Alter von 5 Jahren auf. Die restlichen Altersgruppen waren gleich verteilt (je 4,4 %).

In Tabelle XI_P wird für die Pollenallergiker das Lebensalter bei Erstmanifestation des Asthma bronchiale mit dem Alter bei Auftritt der Keuchhustenerkrankung korreliert.

Bei 25 % der männlichen Probanden, die bis zum fünften

Lebensjahr an Keuchhusten erkrankt war, trat die Erstmanifestation der allergischen Erkrankung auch in diesem Altersabschnitt auf.

Bei 50 % der männlichen Probanden, die zwischen 6 und 10 Jahren an Keuchhusten erkrankt war, trat das Pollenasthma erst jenseits des 26. Lebensjahres auf.

Bei 46,2 % der Probanden lag das Alter bei Erstmanifestation zwischen 6 und 15 Jahren, davon waren nur 5,9 % im Alter bis zu 5 Jahren, 29,4 % dagegen im Alter zwischen 6 und 10 Jahren an Keuchhusten erkrankt.

Alle weiblichen Probanden, die im Alter bis zu 5 Jahren an Keuchhusten erkrankt waren, entwickelten ihre allergischen Krankheitssymptome erst im Alter von 16 bis 25 Jahren.

In der Gruppe der Pollenallergiker, die keine Keuchhustenerkrankung durchgemacht hatte, lag der Anteil derer, die ihre ersten Krankheitssymptome mit 6 - 15 Jahren entwickelten bei 52,9 % und unterschied sich damit wesentlich von dem Patientenanteil mit positiver Keuchhustenanamnese.

83,3 % der Patienten entwickelten schon früh ihre allergische Erkrankung, obwohl sie zu keinem Zeitpunkt an Keuchhusten erkrankt waren.

Der Einfluß vorausgegangener Erkrankungen des Respirationstraktes auf die Genese inhalativer Allergieformen ist wiederholt beschrieben worden (FAGEBERG, 28, 29; SALA, 89; FINDEISEN, 30; u.a.).

Unterschiedliche irritative, infektiöse Noxen können die Organlokalisation allergischer Vorgänge begünstigen. Da es den Rahmen unserer Untersuchung gesprengt hätte, das große Spektrum der Atemwegserkrankungen zu berücksichtigen, interessierte uns ausschließlich die Frage nach einer vorangegangenen Erkrankung an Pertussis.

Wie erwartet, hatte nahezu die Hälfte aller milbenallergischen Asthmatiker eine Keuchhustenerkrankung durchgemacht. Erstaunlicherweise traf das nicht in gleicher Weise für die Pollenallergiker zu.

Darüberhinaus überprüften wir, ob zwischen dem Erkrankungszeitpunkt an Pertussis und der Manifestation des allergischen Asthma bronchiale ein zeitlicher Zusammenhang besteht.

Innerhalb unserer Untersuchung darf dieses weder für die Gruppe der pollen- noch die der milbenallergischen Asthmatiker vermutet werden.

Damit decken sich unsere Ergebnisse nicht mit denen von FINDEISEN, der die Entstehung eines exogen-allergischen Typ I-Asthmas besonders im Gefolge einer Pertussis-Infektion fand, wenn die Erkrankung in den ersten beiden Lebensjahrzehnten lag.

3.3.6 Therapie

Aus der Gruppe der milbenallergischen Patienten haben sich 88,9 % im Verlauf ihrer Erkrankung einer Therapie unterzogen. Bei diesen Patienten konnte in 45,0 % der Fälle ein Therapieerfolg verzeichnet werden.

Eine spezifische Hyposensibilisierung und/oder eine Corticoidtherapie wurde bei 62,2 % der Patienten durchgeführt. Daraufhin zeigte sich in 46,4 % der Fälle ein Therapieerfolg. Bei 26,7 % der Patienten erfolgte ausschließlich eine Therapie mit β -Sympathomimetika,

Aminophyllin, Antihistaminika oder Dinatriumchromoglycat. Bei den in Tabelle XIV aufgeführten Patienten kamen diese Medikamente teilweise zusätzlich zur Anwendung. 11,1 % der Patienten verneinten eine Therapiemaßnahme.

In 43,5 % der Fälle zeigte sich bei Milbenallergikern, die sich einer Hyposensibilisierung unterzogen hatten, ein Therapieerfolg. Bei 39,1 % der Patienten zeigte sich keine Veränderung der Erkrankung und bei 17,4 % eine Verschlechterung. Eine Hyposensibilisierung mit zusätzlicher Corticosteroidtherapie erbrachte in 50 % der Fälle eine Befundbesserung und in 50 % keine Veränderung.

Bei den Patienten, die nur mit Corticosteroiden behandelt wurden, zeigte sich ein Therapieerfolg in 66,7 % und eine Verschlechterung des Zustandes in 33,3 %.

Von den pollenallergischen Patienten haben sich 86,6 % im Verlauf ihrer Erkrankung einer Therapie, im Sinne einer spezifischen Hyposensibilisierung und/oder Corticosteroid-Therapie, unterzogen.

Nur 8,9 % der Patienten verneinten eine Therapiemaßnahme. Ein Patient (2,2 %) führte eine Eigenblutbehandlung an, die jedoch keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf hatte, ein weiterer Patient (2,2 %) wurde erfolgreich durch Akupunktur behandelt.

Bei den in Tabelle XIV_p aufgeführten Pollenallergikern kamen teilweise β -Adrenergika, Aminophyllin, Antihistaminika oder Chromoglicinsäure zusätzlich zur Anwendung.

Bei 53,4 % der pollenallergischen Patienten wurde eine spezifische Hyposensibilisierung im Verlauf ihrer Erkrankung durchgeführt. Davon zeigte sich bei 54,3 % ein Therapieerfolg, bei 29,2 % keine Veränderung der

Erkrankung. Bei 16,5 % trat trotzdem eine Krankheitsverschlechterung auf.

Bei 22,3 % der Pollenallergiker wurde sowohl eine Hyposensibilisierung als auch eine Corticosteroidtherapie durchgeführt.

Davon zeigte sich bei 40 % eine Besserung der Erkrankung. Dagegen konnten 50 % der Patienten keine Veränderung, 10 % sogar eine Verschlechterung ihrer Erkrankung feststellen.

Von den 11,2 % der Patienten, die nur mit Corticosteroiden behandelt wurden, zeigten 20 % eine Besserung, 20 % keine Veränderung und 60 % eine Verschlechterung ihrer Erkrankung.

In unserem Patientengut zeigte sich für die pollenallergischen Patienten, daß eine spezifische Hyposensibilisierung mit oder ohne Corticosteroidanwendung bessere Behandlungsergebnisse aufwies als die alleinige Therapie mit Corticosteroiden.

Der auffällige Behandlungserfolg einer ausschließlichen Corticosteroidtherapie in der Gruppe der Milbenallergiker kann nur beschränkt als aussagefähig betrachtet werden, da diese Behandlungsmaßnahme nur bei einem kleinen Teil der Patienten durchgeführt wurde.

DISKUSSION

Unsere Untersuchung zeigt, daß sowohl männliche als auch weibliche pollenallergische Asthmatiker mit einem Anteil von 17,8 % häufiger im Monat Dezember als in den übrigen Monaten geboren sind.

Nach der Theorie von LEDERBERG könnte dieses Phänomen damit erklärt werden, daß sich ein Individuum durch den Kontakt mit der Hausstaubmilbe oder anderen Antigenen in den ersten Monaten nach der Geburt im weiteren Lebensverlauf gegen neu auftretende Antigene sensibilisiert.

Wenn die im Dezember geborenen Kinder ungefähr vier Monate alt sind, befinden sie sich in der Phase der "physiologischen Hypogammaglobulinämie". Ihre passive Immunität ist gewöhnlich verschwunden und ihre aktive Immunität noch wenig ausgebildet. Zudem sind diese Kinder in ihren ersten Lebensmonaten viralen respiratorischen Infektionen, wie sie für die Wintermonate typisch sind, besonders ausgesetzt. Die Einwirkung infektiöser Noxen kann somit die Irritabilität des Schockorgans gegenüber biologisch aktiven Substanzen erhöhen und dadurch die Organlokalisation des allergischen Geschehens mitbeeinflussen.

In dieser empfindlichsten Phase ihrer Immunitätsentwicklung sind diese Kinder den aggressivsten Pflanzenantigenen unserer Breiten ausgesetzt und aufgrund einer genetischen allergischen Prädisposition zur Sensibilisierung fähig.

TAN und VOORHORST (1978) zeigten an einer Untersuchung über die Geburtsmonatsverteilung von Patienten mit Heuschnupfen, daß diese vorwiegend in den Monaten Februar bis April, mit einem deutlichen Gipfel im März, geboren sind.

Auch dieses Resultat wird auf eine vulnerable Phase während der frühen Kindheit zurückgeführt, in der ein Kontakt mit Graspollen-Antigen stattgefunden hat.

Einen Dezembergipfel fanden wir auch in der Geburtsmonatsverteilung der Pollenasthmatiker, deren Symptome erstmalig im Alter von 6 bis 15 Jahren auftraten. VOORHORST und Mitarbeiter fanden einen Einfluß der Erstmanifestation auf die Geburtsmonatsverteilung für männliche Pollinotiker, die beim ersten Auftreten der Krankheitssymptome jünger als fünf Jahre alt waren.

In unserer Untersuchung verteilten sich die Geburtsmonate der pollenallergischen Asthmatiker mit diesem frühen Auftreten der Symptome ausschließlich auf die Monate November bis Februar.

Die Geburtsmonatsverteilung von Patienten mit allergischer Familienanamnese, d. h., mit ererbter allergischer Diathese, ist für die pollenallergischen Asthmatiker nicht gleichmäßig über das Jahr verteilt. VOORHORST nahm dagegen in seiner Untersuchung für die Pollinotiker mit ererbter allergischer Konstitution eine über das Jahr homogen verteilte Geburtsmonatskurve an.

PEARSON und Mitarbeiter (1977) zeigten ebenfalls in einer Studie, daß Pollinose-Patienten ein spezifisches Geburtsmonatsverteilungsmuster aufweisen. Die von ihnen untersuchten Graspollen-Allergiker wurden am häufigsten in den Wintermonaten geboren. Das deutlichste Ergebnis erzielten diese Autoren für weibliche Patienten, deren Krankheit sich in den ersten drei Lebensdekaden manifestiert hatte und die an sommerbetonten Symptomen litten.

In unserem Patientenkollektiv der pollenallergischen Asthmatiker war für die Patienten, deren Krankheits-symptome in den Monaten Mai bis Juli auftraten, ebenfalls der Geburtsmonat Dezember am häufigsten vertreten. Die in diesem Monat geborenen weiblichen Pollenasthmatiker waren bei Einsetzen der Erkrankung hauptsächlich in der zweiten Lebensdekade.

BJÖRKSTÉN und SUONIEMI (1976) erhielten in ihren Untersuchungen sowohl für Patienten mit Graspollen- als auch für solche mit Tierepithel-Allergie eine biphasische Geburtsmonatsverteilungskurve mit Maxima im März bis Mai und September bis November. Das Ergebnis war jedoch nur für die im Frühjahr und Herbst geborenen männlichen Patienten beider Allergikergruppen signifikant. Für die Gruppe der 10- bis 14jährigen männlichen Probanden ihres Patientengutes war der Frühjahrsgipfel eher typisch für das Risiko, an einer Pollenallergie zu erkranken, während die im Herbst geborenen Patienten häufiger eine Tierepithel-Allergie entwickelten.

BJÖRKSTÉN und SUONIEMI interpretieren ihre Ergebnisse als beweisend für eine frühe sensible Periode, in der ein Umweltfaktor die Allergieentwicklung beeinflusst. Neben der Allergenkonzentration in einer bestimmten Jahressaison vermuten diese Autoren weitere saisonale Faktoren, die für die Entstehung eines bestimmten Allergiemusters in Abhängigkeit vom Geburtsmonat verantwortlich sind.

In Anlehnung an die Untersuchung von BEESON et al. (8) über den Abfall zirkulierender Antikörper unter psychischen Streßbedingungen, meinen wir, daß auch eine gestörte Mutter-Kind-Beziehung in dieser frühen Periode, die Sensibilisierbarkeit des Individuums in der vulnerablen Phase entscheidender beeinflussen kann, als hinzukommende saisonale Faktoren.

Im Gegensatz zu unserer Untersuchung fanden SCHOOK und SCHÜLLER (1974) in der Geburtsmonatsverteilungskurve der von ihnen untersuchten Allergiker eine Bevorzugung der Geburtsmonate Juli bis Oktober.

In dieser Untersuchung wurde jedoch keine Unterscheidung zwischen pollen- und milbenallergischen Patienten getroffen.

Entgegen unserer Annahme zeigen unsere Ergebnisse, daß sich auch Patienten mit perennialer Hausstaubmilbenallergie in der Verteilung ihrer Geburtsmonate von einer Kontrollgruppe unterscheiden. Patienten mit einer Allergie gegen die Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* sind öfter im Frühjahr oder Herbst als im Winter oder Sommer geboren. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch dann, wenn die Gruppen nach Geschlecht oder Vorhandensein einer allergischen Familienanamnese unterteilt wurden.

PEARSON, FREED und Mitarbeiter publizierten 1977 in einer Untersuchung an 476 Patienten mit Allergien des respiratorischen Systems, daß bei Patienten mit perennialen Symptomen keine signifikanten Unterschiede der Geburtsmonatsverteilung, verglichen mit der Gesamtbevölkerung, gefunden wurden.

KLEINER und Mitarbeiter (1975) verzichteten auf die Untersuchung einer Korrelation zwischen Geburtsdatum und Hausstaubmilbenallergie. Sie begründeten den Ausschluß aus ihrer Studie mit der Schwierigkeit, den Zeitpunkt der ersten Kontakte mit Hausstaubmilben zu beschreiben.

Nach unserer Ansicht berücksichtigten diese Autoren nicht, daß bisweilen mit starken saisonalen Schwankun-

gen hinsichtlich der Milbenzahl im Hausstaub zu rechnen ist. Da die Populationsdichte der Hausstaubmilbe im Spätsommer am höchsten ist, wäre zu erwarten, daß milbenallergische Patienten häufiger im Frühjahr geboren sind. Für einen bedeutenden Anteil unserer Patienten traf das auch zu.

Möglicherweise ist dieser Frühjahrsgipfel dadurch zu erklären, daß bei den im Frühjahr geborenen Kindern Pollenantigene vor einem bestimmten Reifungstermin des immunologischen Apparates auf spezifisch zugeordnete Zellen treffen. Nach der LEDERBERG'schen Theorie kommt es dann zu einer Elimination dieser Stoffe, ebenso wie es auch bei autogenen Stoffen der Fall ist. So könnte die Immuntoleranz gegen das aggressive Pollenantigen bei den milbenallergischen Patienten erklärt werden.

Ein ebenso großer Anteil der Milbenallergiker wurde jedoch auch in den Monaten September bis Oktober geboren.

Dieses Ergebnis könnte auf die kleine Anzahl der untersuchten Patienten oder auf die Inhomogenität der Probandengruppe zurückzuführen sein.

Die Geburtsmonatsverteilungen in den beschriebenen Untersuchungen weichen aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsparameter (methodisches Vorgehen, Patientenauswahl, geographische Lage, etc.) voneinander ab. Dadurch gestaltete sich die Vergleichbarkeit dieser Studien und die Gegenüberstellung unserer Ergebnisse schwierig.

Bezüglich unserer Untersuchung stimmen wir mit den oben genannten Autoren darin überein, daß in einer allergischen Population ein spezifisches Geburtsmonatsverteilungsmuster erwartet werden kann.

Unserer Ansicht nach steht jedoch hauptsächlich das sensibilisierende Antigen und weniger die Art der allergischen Krankheitsmanifestation in Beziehung zur Geburtssaison.

So erklärt sich für uns der Unterschied in der Geburtsmonatsverteilung von Patienten mit einer perennialen Hausstaubmilbenallergie und Patienten mit einer saisonalen Pollenallergie.

Der Unterschied hinsichtlich der Entwicklung einer allergischen Rhinitis oder eines allergischen Asthma bronchiale ist vermutlich eher von einer Organ disposition als vom Geburtsmonat abhängig.

Darüberhinaus kann eine Allergie im Bereich des oberen Respirationstraktes einem allergischen Asthma bronchiale zeitlich vorausgehen oder zu einem späteren Zeitpunkt zusätzlich manifest werden.

Unsere Ergebnisse stimmen nicht mit denen der Autoren REED (1958), MORRISON SMITH (1970) und KLEINER und Mitarbeiter (1975) überein, die keinen Zusammenhang zwischen einer Pollenallergie und einer bestimmten Geburtsmonatsverteilung fanden.

Die Geburtsmonatsverteilungen der von uns untersuchten pollen- und milbenallergischen Asthmatiker weichen deutlich von einer Kontrollgruppe ab, auch wenn die Gruppen hinsichtlich der Geschlechtertrennung, des Lebensalters bei Erkrankungsbeginn und einer allergischen Familienanamnese betrachtet werden.

Da jedoch in unserer Untersuchung aufgrund zu kleiner Stichprobengrößen die Voraussetzungen für die Chi-Quadrat-Rechnung nicht gegeben und somit inferenzstatische Aussagen mit dieser Methode nicht möglich sind, kann aus unseren Ergebnissen lediglich eine Tendenz abgeleitet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser retrospektiven Studie ist das Patientengut einer Allergieabteilung der Inneren Poliklinik über zwei Jahre untersucht worden, wobei die Daten über eine Fragebogenaktion gewonnen wurden.

Bei der Aufteilung des Patientengutes in pollen- und milbenallergische Asthmatiker bilden beide Patientengruppen einen gleich großen Anteil.

Die Gegenüberstellung der Geburtsmonatsverteilungskurven der pollen- und milbenallergischen Patienten zeigt für das Patientenkollektiv der Pollenallergiker eine abweichende Verteilung der Geburtsmonate von der Kontrollgruppe. Wider Erwarten weist auch die Geburtsmonatsverteilung der milbenallergischen Patienten erhebliche jahreszeitliche Schwankungen auf. Unterschiede zeigen sich auch in der Geschlechterverteilung.

Obwohl die Männer in dem Kollektiv der Pollenallergiker und die Frauen in dem Kollektiv der milbenallergischen Patienten die größte Patientengruppe bilden, ist der Dezemberspike in der Geburtsmonatsverteilung der Pollenallergiker sowohl von den weiblichen als auch den männlichen Patienten bestimmt. Der Frühjahrs- und Herbstgipfel in der Geburtsmonatsverteilungskurve der milbenallergischen Patienten ist vorwiegend durch den weiblichen Patientenanteil bestimmt.

Diese Ergebnisse treffen auch dann zu, wenn die Gruppen hinsichtlich des Erstauftretens der Symptome und einer allergischen Familienanamnese betrachtet werden.

Mit einem Anteil von 17,8 % sind von den pollenallergischen Patienten deutlich mehr im Monat Dezember als in den übrigen Monaten geboren. Patienten mit einer Allergie gegen die Hausstaubmilbe sind häufiger im Frühjahr oder Herbst als im Winter oder Sommer geboren.

Die Geburtsmonatsverteilung einer Kontrollgruppe zeigt demgegenüber eine Gleichverteilung. Um eine eindeutige Aussage über die Geburtsmonatsverteilung von Patienten mit perennialen und Patienten mit kosaisonalen allergischen Symptomen machen zu können, wäre es notwendig, aus einem noch größeren Patientengut Vergleichsgruppen herauszufinden.

6 TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tabelle I_M: MILBENALLERGIKER

Patientenzahl	45		
Geschlecht	w	32 (32 Erw., 0 Kind) [*]	
	m	13 (12 Erw., 1 Kind)	
<u>Alter</u>			
Spannweite	10 - 65	Jahre	
Mittelwert	34,9	Jahre	
<u>Geburtsort</u>			
Berlin	30	(66,6 %)	
andere Angaben	8	(17,8 %)	
Keine Angaben	7	(15,6 %)	
<u>Allergische Familienanamnese</u>	ja	nein	
Gesamt	19 (42,2 %)	26 (57,7 %)	
weiblich	12 (37,5 %)	20 (62,5 %)	
männlich	7 (53,8 %)	6 (46,1 %)	

* bis zu 15 Jahren

Tabelle II_M: Geburtsmonatsverteilung
der milbenallergischen Asthmatiker

Monat	Anzahl			Prozentsatz			Kumulative Häufigkeit
	Ges.	w	m	Ges.	w	m	
Januar	2	2	0	4,4	6,3	0	4,4
Februar	3	3	0	6,7	9,4	0	11,1
März	5	4	1	11,1	12,5	7,7	22,2
April	7	7	0	15,6	21,9	0	37,8
Mai	4	3	1	8,9	9,4	7,7	46,7
Juni	2	2	0	4,4	6,3	0	51,1
Juli	2	0	2	4,4	0	15,4	55,6
August	3	1	2	6,7	3,1	15,4	62,2
September	6	4	2	13,3	12,5	15,4	75,6
Oktober	6	4	2	13,3	12,5	15,4	88,9
November	4	2	2	8,9	6,3	15,4	97,8
Dezember	1	0	1	2,2	0	7,7	100,0
	45	32	13	99,9	100,2	100,1	

Tabelle IIa: Geburtsmonatsverteilung der Pollenallergiker,
Milbenallergiker und einer Kontrollgruppe

Monat	A n z a h l (%)		
	MILBEN- allergiker	POLLEN- allergiker	Kontrollgruppe
Januar	2 (4,4)	1 (2,2)	5 (8,0)
Februar	3 (6,7)	2 (4,4)	7 (11,2)
März	5 (11,1)	4 (8,9)	6 (9,6)
April	7 (15,6)	5 (11,1)	6 (9,6)
Mai	4 (8,9)	3 (6,7)	4 (6,2)
Juni	2 (4,4)	4 (8,9)	7 (11,2)
Juli	2 (4,4)	5 (11,1)	5 (8,0)
August	3 (6,7)	2 (4,4)	4 (6,2)
September	6 (13,3)	3 (6,7)	4 (6,2)
Oktober	6 (13,3)	4 (8,9)	5 (8,0)
November	4 (8,9)	4 (8,9)	6 (9,6)
Dezember	1 (2,2)	8 (17,8)	4 (6,2)
	45 (99,9)	45 (100)	63 (100)

Tabelle III_M: Monat des erstmaligen Auftretens der Symptome bei den Milbenallergikern

Monatssaison	Gesamtanzahl	weiblich	männlich
Februar - April	22,2 %	25,0 %	15,4 %
Mai - Juli	24,4 %	25,0 %	23,1 %
August - Oktober	15,6 %	15,6 %	15,4 %
November - Januar	37,8 %	37,5 %	38,5 %
T o t a l	100,0 %	103,1 %	92,4 %

Tabelle IV_M: Lebensalter bei erstmaligem Auftreten der Symptome der Milbenallergiker

Lebensalter	Gesamtanzahl	weiblich	männlich
0 - 5 Jahre	24,4 %	21,9 %	30,7 %
6 - 15 Jahre	17,8 %	15,6 %	23,1 %
16 - 25 Jahre	20,0 %	25,0 %	7,7 %
> 26 Jahre	37,8 %	37,5 %	38,5 %
T o t a l	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle V_M: Monat des vorwiegenden Auftretens der Symptome
bei den Milbenallergikern

Monatssaison	Gesamtanzahl	weiblich	männlich
Februar - April	22,2 %	25,0 %	15,3 %
Mai - Juli	15,6 %	9,4 %	30,7 %
August - Oktober	8,9 %	3,1 %	23,0 %
November - Januar	35,5 %	21,8 %	23,0 %
jahreszeitlich unabhängig	68,8 %	65,6 %	84,6 %

Tabelle VI_M: STILLEN - Milbenallergiker

Gestillte Patienten	Gesamt	%
Ja	35	77,8 %
Nein	5	11,1 %
Missing	5	11,1 %
T o t a l	45	100,0 %

Tabelle VII_M: KEUCHHUSTEN - Milbenallergiker

Keuchhusten	Gesamt	%
Ja	19	42,2 %
Nein	20	44,4 %
Missing	6	13,3 %
	45	100,0 %

Tabelle VIII_M: Lebensalter bei Erstauftreten der Symptome
und allergische Familienanamnese bei den
Milbenallergikern

Manifesta- tionsalter	mit allergischer Familienanamnese			ohne allergische Familienanamnese		
	Gesamt	w	m	Gesamt	w	m
0 - 5 Jahre	72,7 %	71,4 %	75,0 %	27,3 %	28,6 %	25,0 %
6 - 15 Jahre	75,0 %	80,0 %	66,7 %	25,0 %	20,0 %	33,3 %
16 - 25 Jahre	22,2 %	12,5 %	100,0 %	77,7 %	87,5 %	0 %
> 26 Jahre	17,6 %	16,6 %	20,0 %	82,3 %	83,3 %	80,0 %

Tabelle IX_M: Weitervererbung der allergischen Diathese
bei den Milbenallergikern

Kinder von Patienten	Gesamt	Allergien der absolut Haut oder der Atemwege	ohne Allergie- manifestation
mit positiver allerg. Familienanamnese	6	50,0 %	50,0 %
ohne positive allerg. Familienanamnese	15	60,0 %	40,0 %

Tabelle X_M: Stillzeit in Monaten und Alter der Erstmanifestation der allergischen Erkrankung bei den Milbenallergikern

Alter bei Erstmani- festation	S t i l l z e i t												<u>nicht gestillt</u> Ges.% w % m		
	1 - 2 Monate			3 - 6 Monate			7 - 12 Monate								
	Ges.%	w	% m	Ges.%	w	% m	Ges.%	w	% m	%	Ges.%	w	% m		
0 - 5 J	18,8	0	50,0	9,1	14,3	0	0	0	0	0	18,2	28,6	25,0		
6 - 15 J	0	0	0	37,5	40,0	33,3	12,5	20,0	0	0	12,5	20,0	0		
16 - 25 J	0	0	0	33,3	37,5	0	11,1	12,5	0	0	33,3	25,0	100,0		
> 26 J	23,5	33,3	0	5,9	8,3	0	29,4	25,0	40		0	0	0		

Tabelle XI_M: Keuchhusten und Alter bei Erstmanifestation der allergischen Erkrankung
bei den Milbenallergikern

Alter bei Erstmani- festation	Keuchhusten im Alter von						K e i n e		
	0 - 5 Jahren			6 - 10 Jahren			Keuchhustenanamnese		
	Ges. %	w	m	Ges. %	w	m	Ges. %	w	m
0 - 5 J	9,1	14,3	0	0	0	0	63,6	42,9	100,0
6 - 15 J	25,0	20,0	33,3	12,5	0	33,3	12,5	20,0	0
16 - 25 J	33,3	25,0	100,0	0	0	0	55,6	62,5	0
> 26 J	29,4	25,0	40,0	5,9	0	20,0	29,4	62,5	0

Tabelle XII_M: Milbenallergiker

Vorausgegangene atopische Dermatitis	Gesamt	weiblich	männlich
Ja	46,7 %	81,0 %	19,0 %
Nein	33,3 %		
Missing	20,0 %		
T o t a l	100,0 %		

Tabelle XIII_M: Allergische Familienanamnese und Geburtsmonat bei den Milbenallergikern

Geburtsmonat	Gesamt %	weiblich %	männlich %
Januar	10,5	16,7	0
Februar	10,5	16,7	0
März	5,3	8,3	0
April	10,5	16,7	0
Mai	10,5	16,7	0
Juni	5,3	8,3	0
Juli	5,3	0	14,3
August	10,5	8,3	14,3
September	15,8	8,3	28,6
Oktober	5,3	0	14,3
November	5,3	0	14,3
Dezember	5,3	0	14,3
	100,2	100,0	100,1

Tabelle XIV_M: Milbenallergiker

	Art der Therapie		K e i n e Therapie
	Spezifische Hypo- sensibilisierung	Spezifische Hypo- sensibilisierung u. Corticosteroide	Cortico- steroido
Krankheits- besserung	43,5 %	50,0 %	66,7 %
Keine Veränderung der Erkrankung	39,1 %	50,0 %	0 %
Krankheits- verschlechterung	17,4 %	0 %	33,3 %
			20,0 %
			80,0 %

Tabelle I_p: POLLENALLERGIKER

Patientenzahl	45		
Geschlecht	w	16 (14 Erw., 2 Kinder)*	
	m	29 (23 Erw., 6 Kinder)	
<u>Alter</u>			
Spannweite	10 - 51	Jahre	
Mittelwert	28,6	Jahre	
<u>Geburtsort</u>			
Berlin	28	(62,2 %)	
andere Angaben	13	(28,9 %)	
Ohne Angaben	4	(8,9 %)	
<u>Allergische Familienanamnese</u>	ja	nein	
Gesamt	20 (44,4 %)	25 (55,6 %)	
weiblich	8 (50,0 %)	8 (50,0 %)	
männlich	12 (41,4 %)	17 (58,6 %)	

* bis zu 15 Jahren

Tabelle II_P: Geburtsmonatsverteilung
der pollenallergischen Asthmatiker

Monat	Anzahl			Prozentsatz			Kumulative Häufigkeit
	Ges.	w	m	Ges.	w	m	
Januar	1	0	1	2,2	0	3,5	2,2
Februar	2	1	1	4,4	6,3	3,5	6,6
März	4	2	2	8,9	12,4	6,9	15,5
April	5	2	3	11,1	12,4	10,3	26,6
Mai	3	1	2	6,7	6,3	6,9	33,3
Juni	4	2	2	8,9	12,4	6,9	42,2
Juli	5	1	1	11,1	6,3	13,8	53,3
August	2	1	1	4,4	6,3	3,5	57,7
September	3	1	2	6,7	6,3	6,9	64,4
Oktober	4	1	3	8,9	6,3	10,3	73,3
November	4	1	3	8,9	6,3	10,3	82,2
Dezember	8	3	5	17,8	18,7	17,2	100,0
	45	16	29	100,0	100,0	100,0	

Tabelle IIa: Geburtsmonatsverteilung der Pollenallergiker, Milbenallergiker und einer Kontrollgruppe

Monat	A n z a h l (%)			
	MILBEN- allergiker	POLLEN- allergiker	Kontrollgruppe	
Januar	2 (4,4)	1 (2,2)	5	(8,0)
Februar	3 (6,7)	2 (4,4)	7	(11,2)
März	5 (11,1)	4 (8,9)	6	(9,6)
April	7 (15,6)	5 (11,1)	6	(9,6)
Mai	4 (8,9)	3 (6,7)	4	(6,2)
Juni	2 (4,4)	4 (8,9)	7	(11,2)
Juli	2 (4,4)	5 (11,1)	5	(8,0)
August	3 (6,7)	2 (4,4)	4	(6,2)
September	6 (13,3)	3 (6,7)	4	(6,2)
Oktober	6 (13,3)	4 (8,9)	5	(8,0)
November	4 (8,9)	4 (8,9)	6	(9,6)
Dezember	1 (2,2)	8 (17,8)	4	(6,2)
	45 (99,9)	45 (100)	63	(100)

Tabelle III_P: Monat des erstmaligen Auftretens der
Symptome bei den Pollenallergikern

Monatssaison	Gesamtanzahl	weiblich	männlich
Februar - April	11,1 %	17,4 %	6,8 %
Mai - Juli	73,3 %	63,8 %	75,0 %
August - Oktober	11,1 %	17,4 %	6,8 %
November- Januar	11,1 %	5,8 %	13,6 %
T o t a l	106,6 %	104,4 %	102,2 %

(Überschneidungen durch Mehrfachangaben)

Tabelle IV_P: Lebensalter bei erstmaligem Auftreten
der Symptome der Pollenallergiker

Lebensalter	Gesamtanzahl	weiblich	männlich
0 - 5 Jahre	13,9 %	12,5 %	14,8 %
6 - 15 Jahre	39,5 %	31,3 %	44,4 %
16 - 25 Jahre	37,3 %	43,7 %	33,3 %
> 26 Jahre	9,3 %	12,5 %	7,5 %
T o t a l	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle V_p: Monat des vorwiegenden Auftretens der Symptome
bei den Pollenallergikern

Monatssaison	Gesamtanzahl		
		weiblich	männlich
Februar - April	8,9 %	10,5 %	8,2 %
Mai - Juli	64,3 %	63,2 %	64,8 %
August - Oktober	16,1 %	15,8 %	16,2 %
November - Januar	0 %	0 %	0 %
jahreszeitlich unabhängig	10,7 %	10,5 %	10,8 %

Tabelle VI_p: STILLEN - Pollenallergiker

Gestillte Patienten	Gesamt	%
Ja	33	73,3 %
Nein	4	8,9 %
Missing	8	17,8 %
T o t a l	45	100,0 %

Tabelle VII_p: KEUCHHUSTEN - Pollenallergiker

Keuchhusten	Gesamt	%
Ja	13	28,9 %
Nein	25	55,6 %
Missing	7	15,5 %
T o t a l	45	100,0 %

Tabelle VIII_P: Lebensalter bei Erstauftreten der Symptome
und allergische Familienanamnese bei den
Pollenallergikern

Manifestations- alter	mit allergischer Familienanamnese			ohne allergische Familienanamnese		
	Gesamt	w	m	Gesamt	w	m
0 - 5 Jahre	50,0 %	0 %	75,0 %	50,0 %	100,0 %	25,0 %
6 - 15 Jahre	41,2 %	40,0 %	41,7 %	58,8 %	60,0 %	58,3 %
16 - 25 Jahre	56,3 %	85,7 %	33,3 %	43,7 %	14,3 %	66,7 %
> 26 Jahre	25,0 %	0 %	50,0 %	75,0 %	50,0 %	100 %

Tabelle IX_P: Weitervererbung der allergischen Diathese
bei den Pollenallergikern

Kinder von Patienten	Gesamt absolut	Allergien der Haut oder der Atemwege	ohne Allergie- manifestation
mit positiver allerg. Familienanamnese	11	45,45 %	54,54 %
ohne positive allerg. Familienanamnese	8	50,00 %	50,00 %

Tabelle X_p: Stillzeit in Monaten und Alter der Erstmanifestation der allergischen Erkrankung bei den Pollenallergikern

Alter bei Erstmani- festation	S t i l l z e i t						6 - 10 Monate						nicht gestillt					
	1 - 2 Monate			3 - 5 Monate			Ges. %			Ges. %			Ges. %			Ges. %		
	Ges. %	w	m	Ges. %	w	m	Ges. %	w	m	Ges. %	w	m	Ges. %	w	m	Ges. %	w	m
0 - 5 J	83,3	100,0	75,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 - 15 J	17,6	40,0	8,3	17,6	0	25,0	41,2	40,0	41,7	11,8	0	16,7	11,8	0	16,7	11,8	0	16,7
16 - 25 J	12,5	0	22,2	12,5	28,6	0	18,6	28,6	11,1	6,3	14,3	0	6,3	14,3	0	6,3	14,3	0
> 26 J	25,0	0	50,0	0	0	0	0	0	0	25,0	0	50,0	25,0	0	50,0	25,0	0	50,0

Tabelle XI_p: Keuchhusten und Alter bei Erstmanifestation der allergischen Erkrankung
bei den Pollenallergikern

Alter bei Erstmani- festation	Keuchhusten im Alter von						K e i n e Keuchhustenanamnese					
	0 - 5 Jahren			6 - 10 Jahren			Ges.			Ges.		
	Ges.	%	w	%	m	%	Ges.	%	w	%	m	%
0 - 5 J	16,7		0		25,0	0	0		0	83,3	100,0	75,0
6 - 15 J	5,9		0		8,3	29,4	20,0		8,3	52,9	60,0	50,0
16 - 25 J	18,8		42,9		0	0	0		0	37,5	28,6	44,4
> 26 J	0		0		0	25,0	0		50,0	75,0	50,0	100,0

Tabelle XII_p: Pollenallergiker

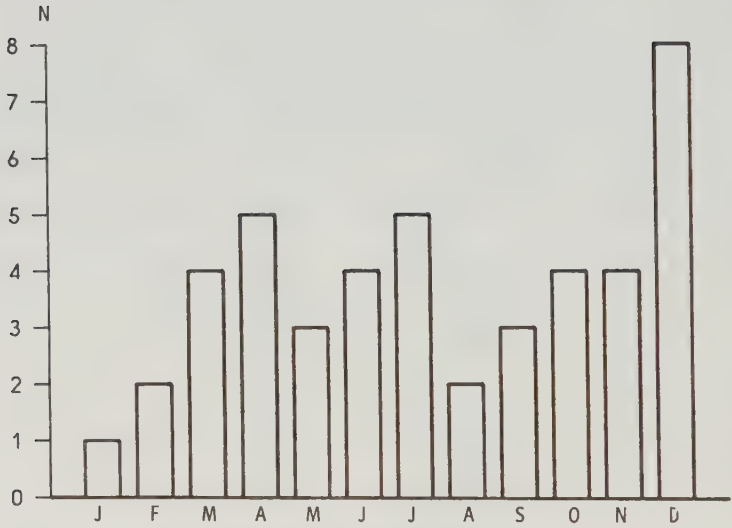
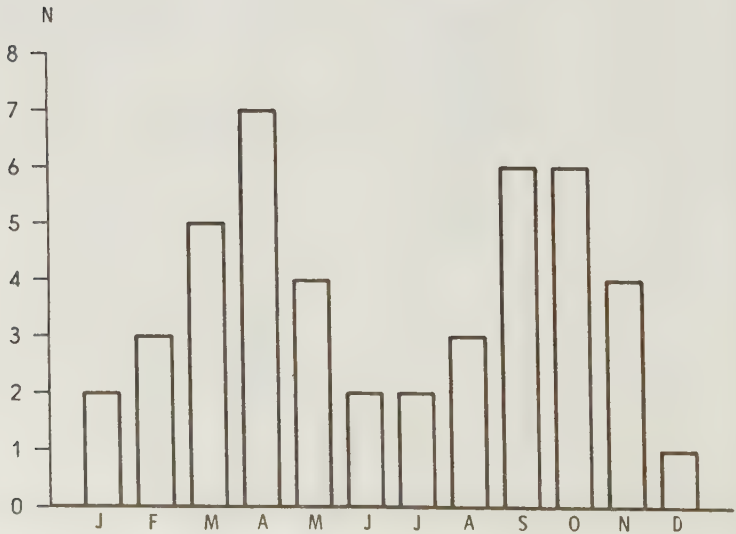
Vorausgegangene atopische Dermatitis	Gesamt	weiblich	männlich
Ja	31,1 %	28,5 %	71,4 %
Nein	66,7 %		
Missing	2,2 %		
T o t a l	100,0 %		

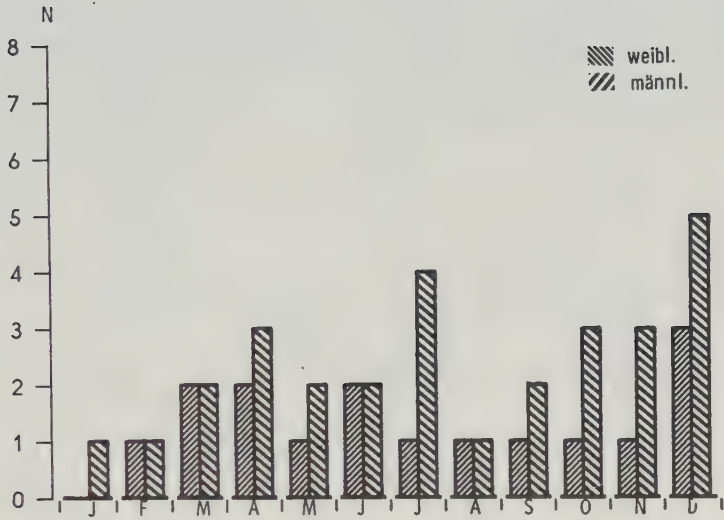
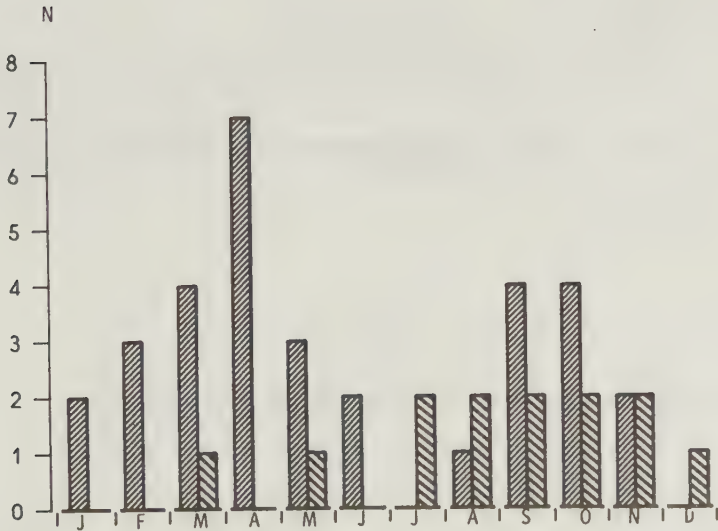
Tabelle XIII_p: Allergische Familienanamnese und Geburts-
monat bei den Pollenallergikern

Geburtsmonat	Gesamt %	weiblich %	männlich %
Januar	5,0	0	8,4
Februar	10,0	12,5	8,4
März	10,0	12,5	8,4
April	5,0	0	8,4
Mai	10,0	12,5	8,4
Juni	10,0	12,5	8,4
Juli	10,0	12,5	8,4
August	0	0	0
September	10,0	12,5	0
Oktober	10,0	12,5	8,4
November	10,0	0	16,4
Dezember	15,0	12,5	16,4
	100,0	100,0	100,0

Tabelle XIV: Pollenallergiker

	Art der Therapie Spezifische Hypo- sensibilisierung	Spezifische Hypo- sensibilisierung und Corticosteroide	Cortico- steroid	K e i n e Therapie
Krankheits- besserung	54,3 %	40,0 %	20,0 %	0 %
Keine Veränderung der Erkrankung	29,2 %	50,0 %	20,0 %	100,0 %
Krankheits- verschlechterung	16,5 %	10,0 %	60,0 %	0 %

Abb. I_P: Geburtsmonatsverteilung der PollenallergikerAbb. I_M: Geburtsmonatsverteilung der Milbenallergiker

Abb. 1a_P: Geburtsmonatsverteilung der männlichen und weiblichen PollenallergikerAbb. 1a_M: Geburtsmonatsverteilung der männlichen und weiblichen Milbenallergiker

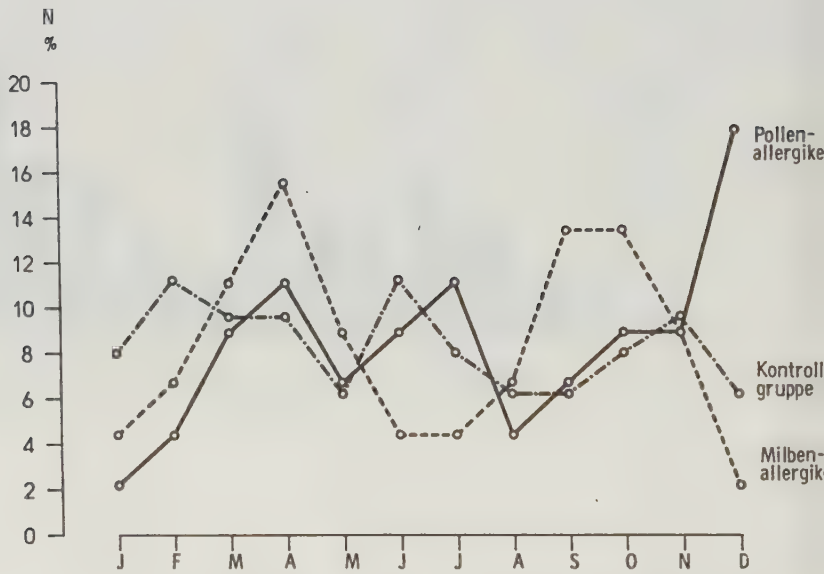


Abb. 11: Vergleich der Geburtsmonatsverteilung der Pollenallergiker, Milbenallergiker und einer Kontrollgruppe

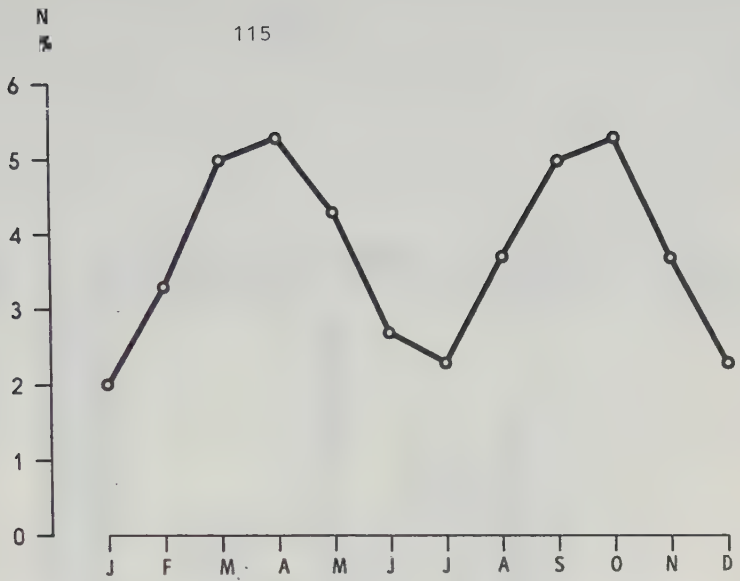


Abb. III_M: Geglätteter Polygonzug der Geburtsmonatsverteilung der Milbenallergiker

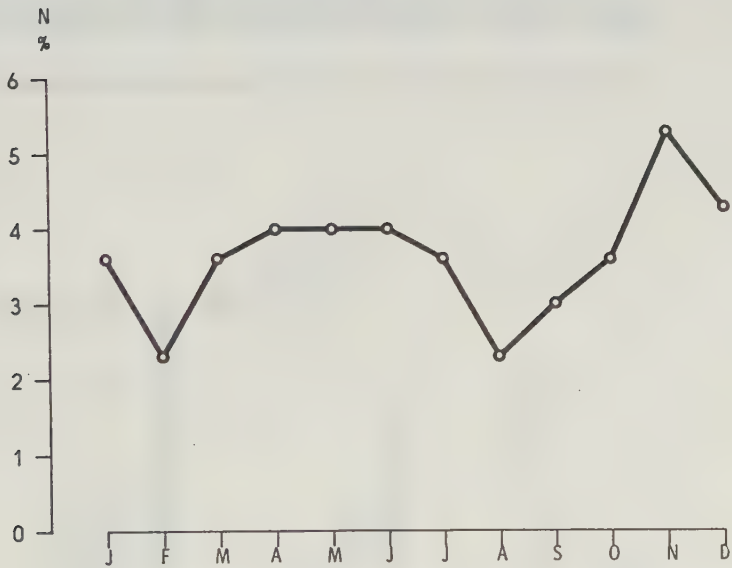
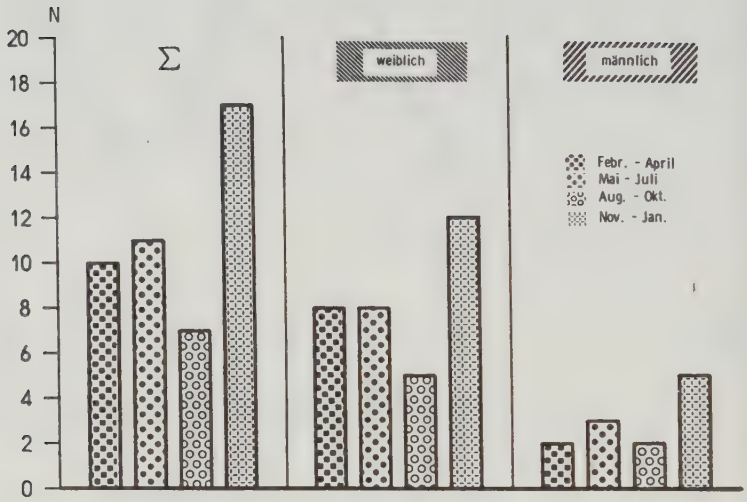
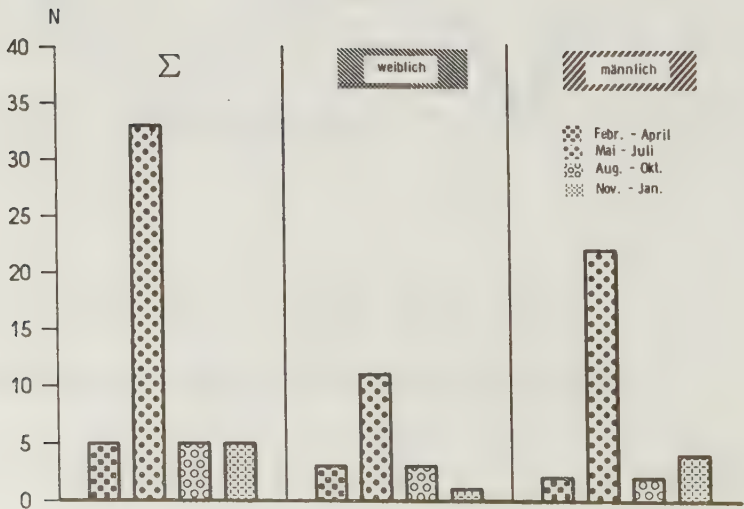
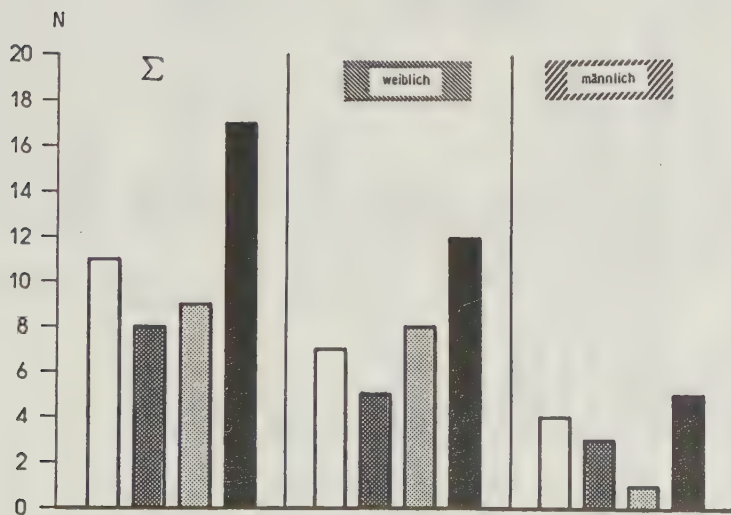
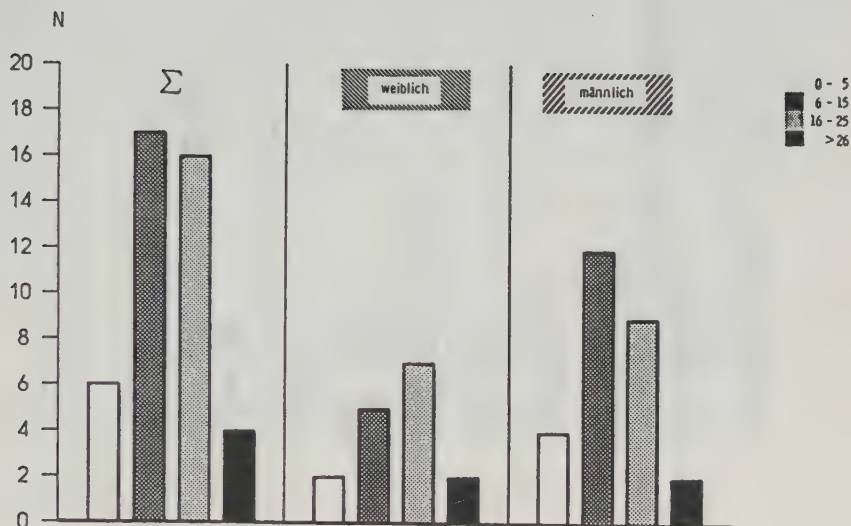


Abb. III_P: Geglätteter Polygonzug der Geburtsmonatsverteilung der Pollenallergiker

Abb. IV_M: Monat des erstmaligen Auftretens der Symptome bei den MilbenallergikernAbb. IV_P: Monat des erstmaligen Auftretens der Symptome bei den Pollenallergikern



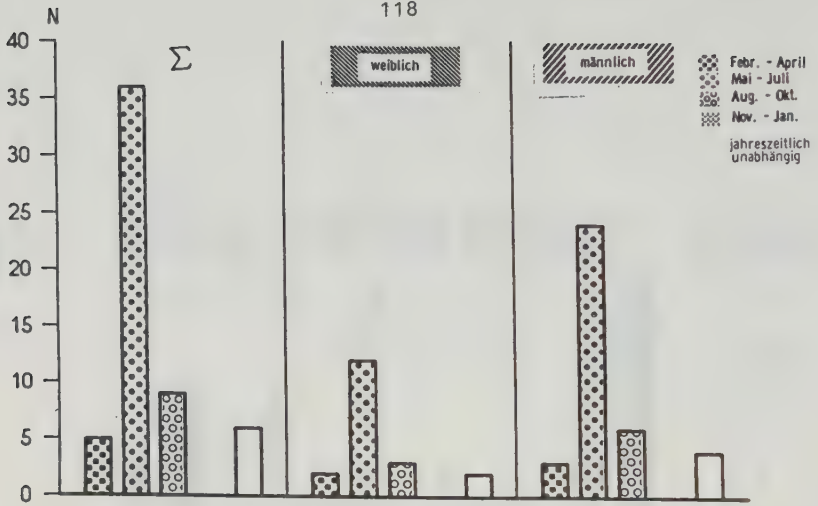


Abb. VI_P: Monat des vorwiegenden Auftretens der Symptome bei den Pollenallergikern

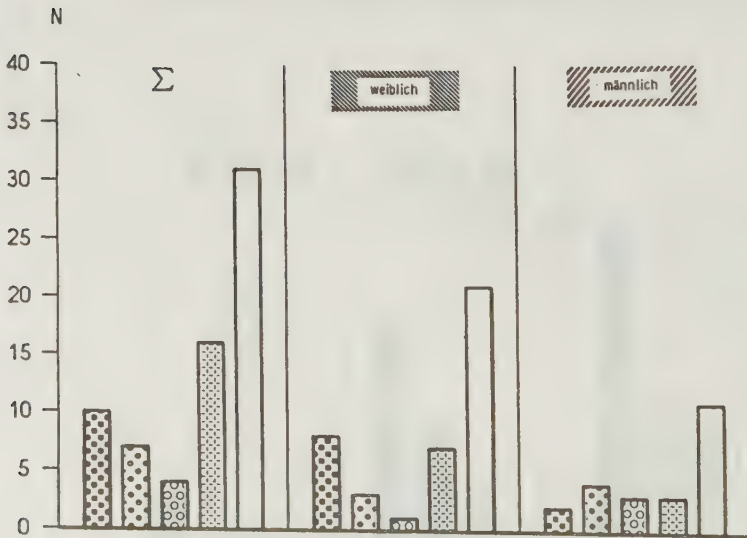


Abb. VI_M: Monat des vorwiegenden Auftretens der Symptome bei den Milbenallergikern

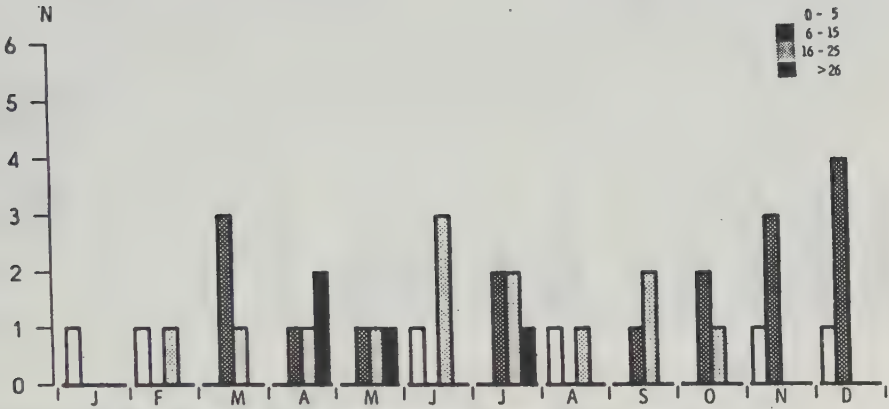


Abb. VII_P: Geburtsmonat und Lebensalter bei Erstmanifestation der Symptome für alle pollenallergischen Asthmatiker

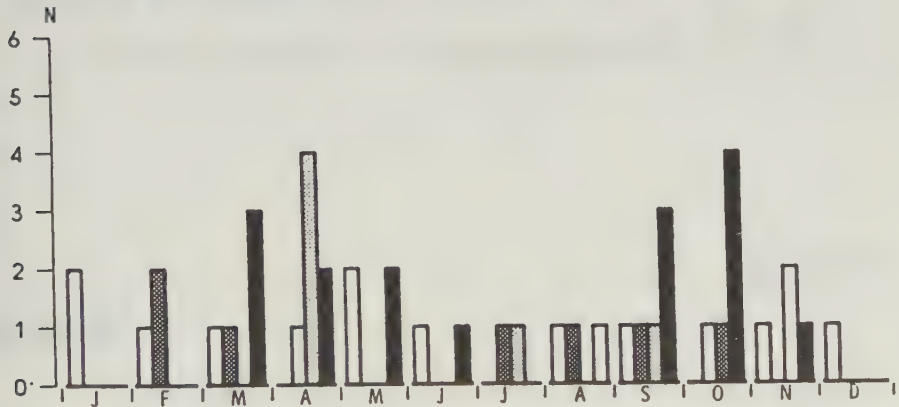


Abb. VII_M: Geburtsmonat und Lebensalter bei Erstmanifestation der Symptome für alle milbenallergischen Asthmatiker

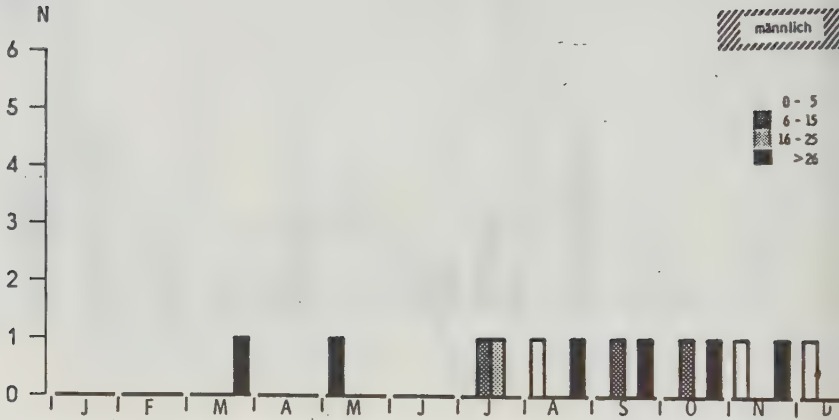


Abb. VIIa_M: Geburtsmonat und Lebensalter bei der Erstmanifestation der Symptome für männliche Milbenallergiker

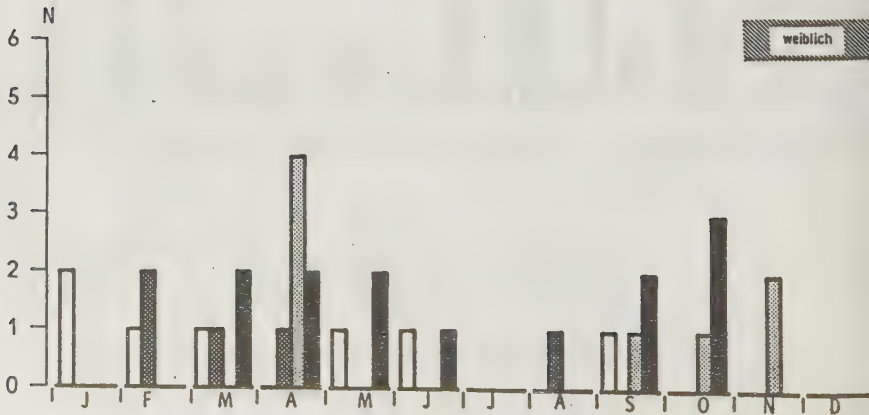


Abb. VIIa_M: Geburtsmonat und Lebensalter bei der Erstmanifestation der Symptome für weibliche Milbenallergiker

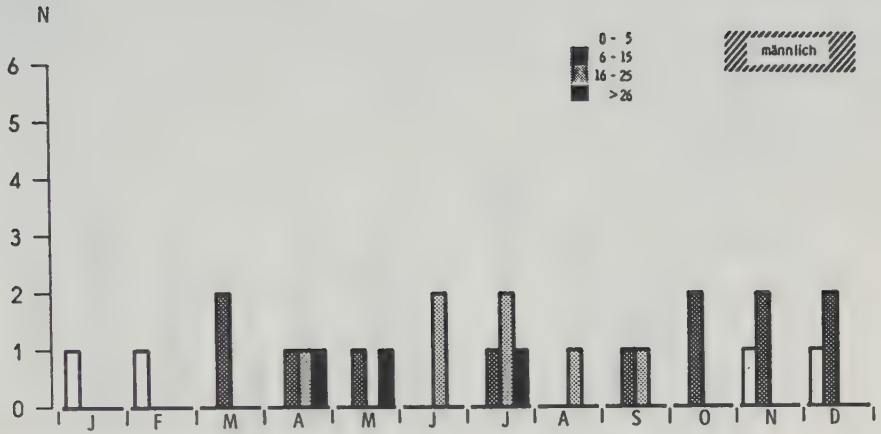


Abb. VIIa_P: Geburtsmonat und Lebensalter bei der Erstmanifestation der Symptome für männliche Pollenallergiker

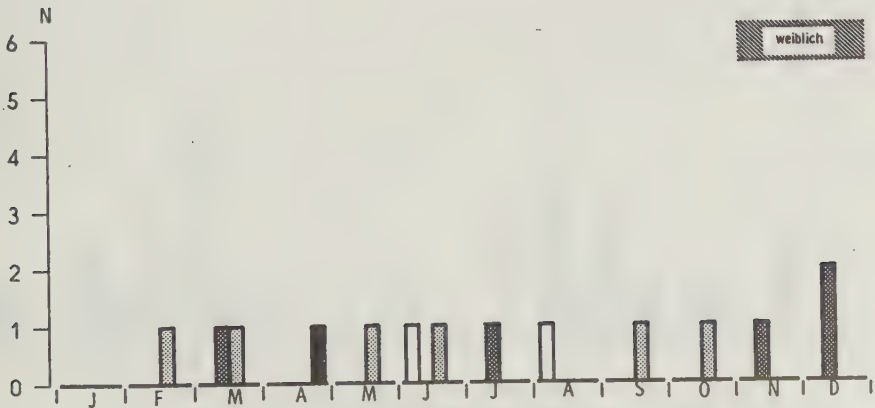


Abb. VIIa_P: Geburtsmonat und Lebensalter bei der Erstmanifestation der Symptome für weibliche Pollenallergiker

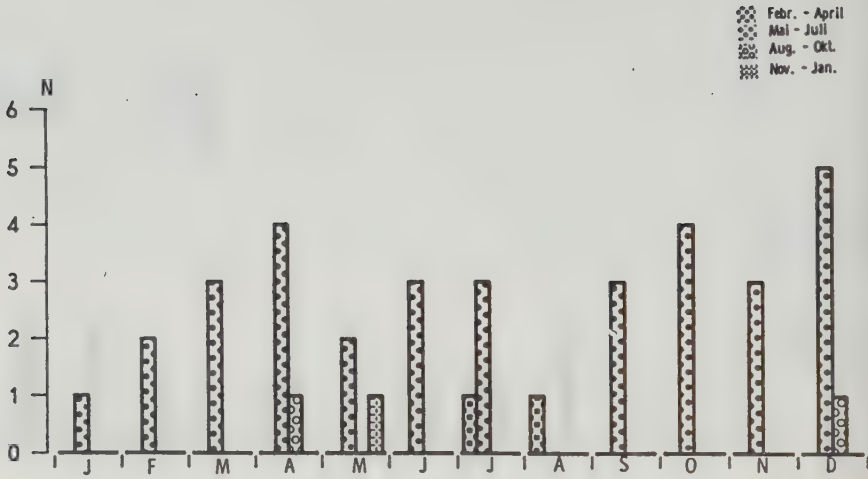


Abb. VIII_P: Geburtsmonat und jahreszeitliche Erstmanifestation der Symptome für alle Pollenallergiker

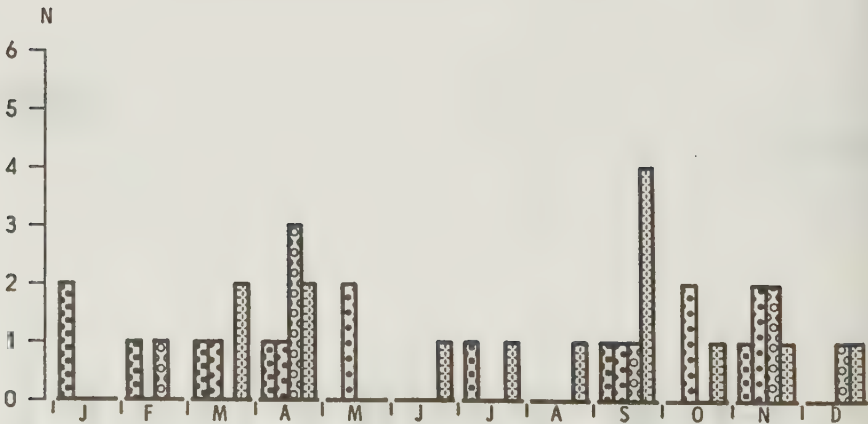


Abb. VIII_M: Geburtsmonat und jahreszeitliche Erstmanifestation der Symptome für alle Milbenallergiker

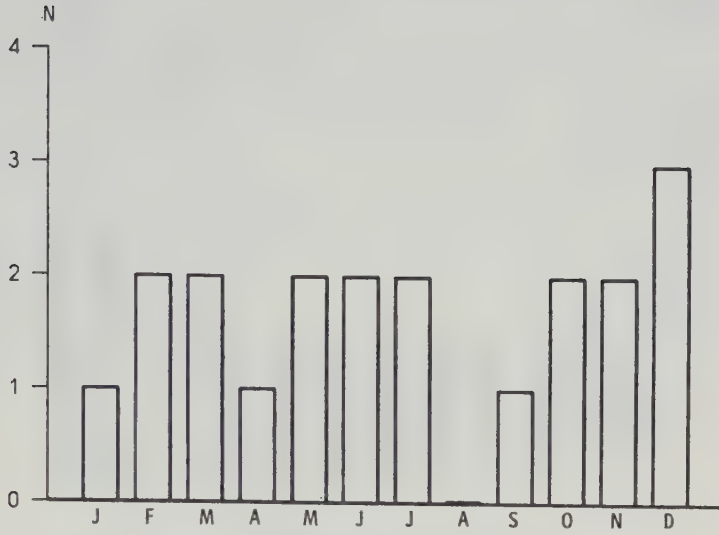


Abb. IX_P: Allergische Familienanamnese und Geburtsmonat für alle Pollenallergiker

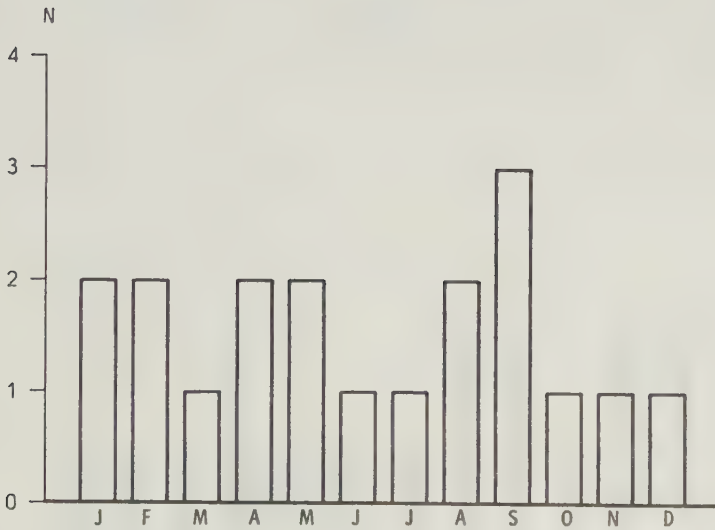


Abb. IX_M: Allergische Familienanamnese und Geburtsmonat für alle Milbenallergiker

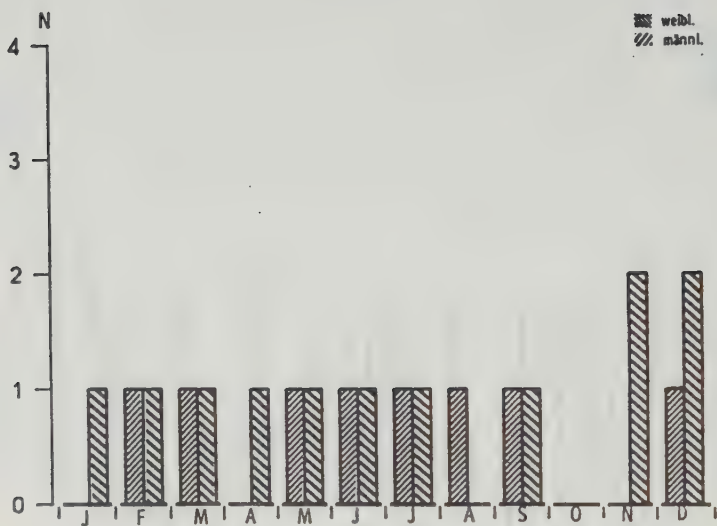


Abb. IXa_P: Allergische Familienanamnese und Geburtsmonat für weibliche und männliche Pollenallergiker

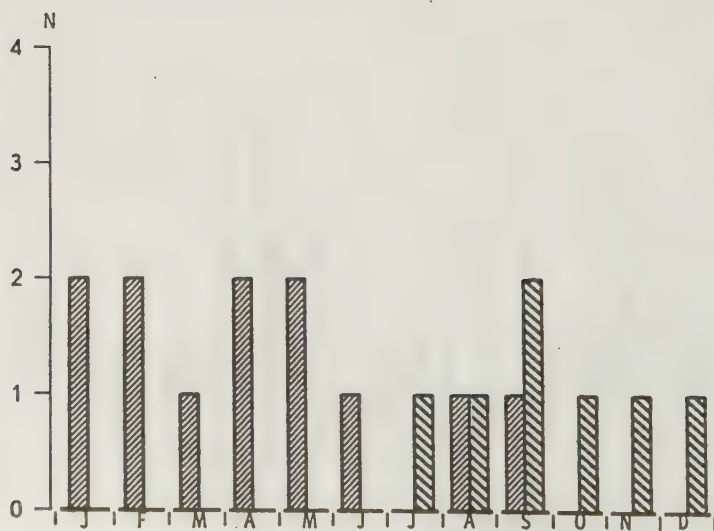


Abb. IXa_M: Allergische Familienanamnese und Geburtsmonat für weibliche und männliche Milbenallergiker

FRAGEBOGEN

Name : Geboren am : in :
+) Zutreffendes
bitte ankreuzen

1.0.0 FAMILIENVORGESCHICHTE

- 1.1.0 Gibt es Allergien der Atemwege bei: Ja Nein Unbekannt⁺
1.1.1 Ihrer Mutter Ja Nein Unbekannt
1.1.2 Ihrem Vater Ja Nein Unbekannt
1.1.3 Ihren Großeltern Ja Nein Unbekannt
1.1.4 Ihren Kindern Ja Nein Unbekannt
(wenn keine Kinder vorhanden, bitte nichts anstreichen!)
- 1.2.0 Gibt es Allergien der Haut bei:
1.2.1 Ihrer Mutter Ja Nein Unbekannt
1.2.2 Ihrem Vater Ja Nein Unbekannt
1.2.3 Ihren Großeltern Ja Nein Unbekannt
1.2.4 Ihren Kindern Ja Nein Unbekannt

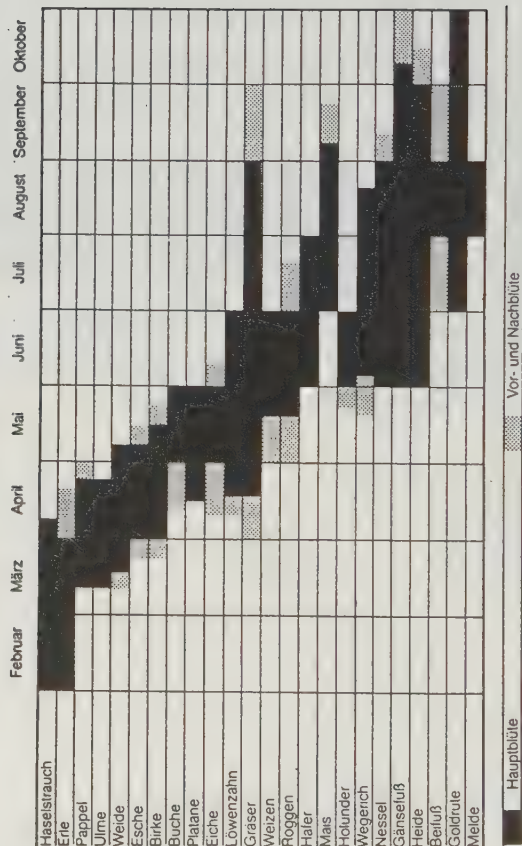
2.0.0 EIGENE VORGESCHICHTE

- 2.1.0 Wurden Sie gestillt? Ja Nein Unbekannt
Wenn ja, wie lange:
2.2.0 Hatten Sie Keuchhusten? Ja Nein Unbekannt
Wenn ja, in welchem Alter:
2.2.1 Sind bei Ihnen allergische Erkrankungen der Haut aufgetreten? Ja Nein Unbekannt

3.0.0 JETZIGE ERKRANKUNG

- 3.1.0 Trat Ihre Erkrankung erstmalig auf:
3.1.1 Februar - April Ja Nein Unbekannt
3.1.2 Mai - Juli Ja Nein Unbekannt
3.1.3 August - Oktober Ja Nein Unbekannt
3.1.4 November - Januar Ja Nein Unbekannt
3.1.5 im Alter von 0 - 5 Jahren Ja Nein Unbekannt
3.1.6 im Alter von 6 - 15 Jahren Ja Nein Unbekannt
3.1.7 im Alter von 16 - 25 Jahren Ja Nein Unbekannt
3.1.8 im Alter von über 26 Jahren Ja Nein Unbekannt
- 3.2.0 Tritt Ihre Erkrankung vorwiegend auf:
3.2.1 Februar - April Ja Nein Unbekannt
3.2.2 Mai - Juli Ja Nein Unbekannt
3.2.3 August - Oktober Ja Nein Unbekannt
3.2.4 November - Januar Ja Nein Unbekannt
3.2.5 Jahreszeitlich unabhängig Ja Nein Unbekannt
- 3.3.0 Ist eine Verschlimmerung am Erkrankungsorgan eingetreten? Ja Nein Unbekannt
3.3.1 Hat sich die Krankheit auf andere Organe ausgebreitet? Ja Nein Unbekannt
Wenn ja, auf welche:
3.4.0 Hat Ihre Erkrankung Anfallscharakter? Ja Nein Unbekannt
3.4.1 Verläuft Ihre Erkrankung chronisch? Ja Nein Unbekannt
- 3.5.0 Bisherige Behandlung
3.5.1 Wurde eine spezifische Hypo-sensibilisierung durchgeführt? Ja Nein Unbekannt
3.5.2 Wurde eine Hormonbehandlung (Steroide) durchgeführt? Ja Nein Unbekannt
3.5.3 Welche anderen Medikamente wurden/ werden benutzt:
3.5.4 Hat sich Ihre Erkrankung gebessert? Ja Nein Unbekannt
3.5.5 Hat sich Ihre Erkrankung verschlechtert? Ja Nein Unbekannt
3.5.6 Konnten Sie keine Veränderung Ihrer Erkrankung feststellen? Ja Nein Unbekannt

POLLENFLUGKALENDER



LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AAS, K.:
Allergic asthma in childhood.
Arch. Dis. Childh., 44, 1 (1969)
- 2 ADKINSON, J.:
The behavior of bronchial asthma as an inherited character.
J. Genet, 5, 363 (1920)
- 3 ALEXANDER, F.:
Psychosomatische Medizin.
De Gruyter, Berlin 1951
- 4 ALEXANDER, F., T.M. FRENCH, G.H. POLLOCK:
Psychosomatic Specifity. Experimental Study and Results.
Univ. Chicago Press, Chicago, London, 1968
- 5 ALEXANDER, J.W. und R.A. GOOD:
Fundamental of Clinical Immunology.
1977 W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto
- 6 ALTMAN, L.C. and R. SNYDERMAN:
The role of cell-mediated immunity in atopic diseases.
Ann. Rev. of Allergy (1975 - 1976) 193 ff
- 7 BAZARAL, Ph. D., H.A. ORGEL, R.N. HAMBURGER:
Genetics of IgE and allergy: Serum IGE levels in twins.
J. Allergy Clin. Immunol., 54, No 5, 1974, 288 - 304

- 8 BEESON, P.B., W. McDERMOTT (eds.):
Textbook of Medicine (14th Ed.).
Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1975

- 9 BERG, T., S. JOHANNSSON:
Immunoglobulin levels during childhood, with special
regard to IgE.
Acta Paediat. Scand. 58, 513 (1969)

- 10 BIAS, W.B.:
The genetic basis of asthma.
In: Asthma, edited by K.F. Austen and L.M. Lichtenstein.
Academic Press New York (1973)

- 11 BJÖRKSTEN, F., I. SUONIEMI:
Dependence of immediate hypersensitivity on the month
of birth.
Clin. Allergy, 6, 165 - 171 (1976)

- 12 BLYTHE, M.E., J.D. WILLIAMS, J. MORRISON SMITH:
Distribution of pyroglyphid mites in Birmingham with
particular reference to Euroglyphus manei.
Clin. Allergy 4, 25 (1974)

- 13 BORTZ, J.:
Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaften.
Berlin 1979, 1. korrig. Aufl.

- 14 BRAMBELL, F.W.R.:
The transmission of immunity from mother to young and
the catabolism of immunoglobulins.
Lancet II, 1087 - 1093 (1966)

- 15 BRAMBELL, F.W.R., J. BRIERLEY, R. HALLIDAY and W.A. HEMMINGS:
Transference of passive immunity from mother to young.
Lancet I, 1954, 964 - 965

- 16 BRASHER, G.W. et al.:
The role of IgA in the pathogenesis of atopy.
Ann. Allergy, 34, 137 (1975)

- 17 BRODER, I., M.W. HIGGINS, K.P. MATHEWS, J.R. KELLER:
Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community.
Tecumseh, Michigan, III. Second survey of the community.
J. Allergy Clin. Immunology, 53, No 3, 127-138 (1974)

- 18 BRODER, I. et al.:
Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community.
Tecumseh, Michigan, IV. Natural history.
J. Allergy Clin. Immunology, 54, No 2, 100-110 (1974)

- 19 BRUNNER, H.P.:
Immunglobulin D. Eigenschaften, biologische Funktion und Bedeutung in der Klinik.
Allergie und Immunologie, 26, 206 - 216,
J. A. Barth, Leipzig, 1980

- 20 BRYANT, D.H. et al.:
Identification of IgG antibody as a carrier of reaginic activity in asthmatic patients.
J. Allergy and Clin. Immunol., 56, 417 (1975)

- 21 CARR, M.C., D.P. STITES, H.H. FUDENBERG:
The numerical development of lymphoid cells during
human embryogenesis.
Transplantation 20 (1975)

- 22 CHLEBAROV, Stefan:
Konstitutionelle Neurodermitis im Rahmen des atopischen
Symptomen-Komplexes.
Folia Ichthyolica, München 1978

- 23 CLAUSS, G., H. EBNER:
Grundlagen der Statistik.
Für Psychologen, Pädagogen und Soziologen.
Vlg. H. Deutsch, Thun u. Frankfurt/M. 1979, 3. verb. Aufl.

- 24 COCA, A. F.:
Studies in anaphylaxis: Hypersensitiveness, anaphylaxis
and allergy.
J. Immunolog., 5, 363 (1920)

- 25 COOMBS, R.R.A. and P.G.H. GELL:
Classification of Allergic Reactions Responsible for
Clinical Hypersensitivity and Disease in Clinical Aspects
of Immunology
von P.G.H. GELL, R.R.A. COOMBS, P.J. LACHMANN, Third
Edition Blackwell Scintific Publications Oxford (1975)
761 - 781

- 26 CRIEP, L.H.:
Clinical Immunology and Allergy.
New York - London: Grune & Stratton 1962

- 27 DASGUPTA, A., N. MISRI and S. BALA:
Population and Family Studies to Demonstrate Ir Genes:
HLA Haplotype in Atopic Allergy.
Monogr. Allergy, vol. 11, pp. 75 - 79 (Karger, Basel 1977)
- 28 FAGERBERG, E.:
Studies in Bronchial Asthma. A Comparative Examination
Between Endogenous and Exogenous Bronchial Asthma in
Adult Patients.
Appelberg, Uppsala (1958)
- 29 FILIPP, G.:
Allergologie, Bd. I, Ätiopathogenese.
Allergologie, Bd.II, Therapie.
Werk-Verlag, Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing (1980)
- 30 FINDEISEN, D.G.R.:
Asthma bronchiale. Pathogenese, Klinik, Prophylaxe, Therapie.
VEB Gustav Fischer Vlg., Jena 1980, 3. Aufl.
- 31 FRÖHLICH, W.D., J. BECKER:
Forschungsstatistik.
Bonn 1971, 5. Aufl.
- 32 FUCHS, E.:
Allergische Atemwegserkrankungen des anaphylaktischen
Soforttyps. Klinik, Diagnostik und Therapie.
Allergologie, Jahrgang 2, Nr. 4, 1979, S. 174 - 183
- 33 GLEICH, G.J., A.K. AVERBECK, H.A. SWEDLUND:
Masurement of IgE in normal and allergic sera by radio-
immunoassay.
J. Lab. Clin. Med. 77, 690 (1971)

- 34 GOLDMAN, A.S. and C.W. SMITH:
Host resistance factors in human milk.
J. Pediat. 82, 1082 - 1090 (1973)
- 35 GRONEMEYER, W., E. FUCHS:
Krankheiten durch inhalative Allergen-Invasion.
(Allergische Manifestationen der Augen, Ohren und der
Atmungsorgane.)
In: HANSEN, K. und M. WERNER: Lehrbuch der klinischen
Allergie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967
- 36 GRONEMEYER, W.:
Zum Krankheitsbegriff der "Allergosen". Allergie -
Krankheitsabwehr oder Krankheit.
Allergologie. Immunbiologische Grundlagen - Diagnostik
und Therapie für Praxis und Klinik, Jahrg. 1, S. 1 - 6.
Dustri Verlag, Dr. K. Feistle, München-Deisenhofen (1978)
- 37 GRONEMEYER, W.:
Pollenallergie.
In: HANSEN, K. und M. WERNER: Lehrbuch der klinischen
Allergie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967
- 38 HAMBURGER, R. et al.:
Development of IgE and allergy during the first year
of life: Preliminary data.
J. Allergy Clin. Immunol., 53, 94 (1974)
- 39 HANHART, E.:
Vererbung und Konstitution bei Allergie.
In: HANSEN, K.: Allergie, 3. Aufl. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1957

- 40 HANSEN, K.:
Allergie.
3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- 41 HANSEN, K. und M. WERNER:
Lehrbuch der klinischen Allergie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 47, (1967)
- 42 HANSON, L.^o and J. WINBERG:
Breast milk and defense against infection in the
new born.
Arch. Dis. Childh. 47, 845 - 848
- 43 HERMANN, M., W. SCHÜFFEL, Th. v. UEXKÜLL:
Asthma bronchiale.
In: Th. v. Uexküll: Lehrbuch der Psychosomatischen
Medizin.
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore 1981
- 44 HERXHEIMER, H.:
A Guide To Bronchial Asthma.
Academic Press (1975), London, New York, San Francisco
- 45 HOFER, E.:
Angewandte Statistik. Grundgedanken und Methoden der
Statistik in der klinischen und experimentellen Medizin.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1974, 1. Aufl.
- 46 ISHIZAKA, K. and T. ISHIZAKA:
Identification of gamma - E - antibodies as a carrier
of reaginic activity.
J. Immunol., 99, 1187 - 1198 (1967)

- 47 ISHIZAKA, K.:
Cellular mechanisms of IgE antibody response.
Int. Archs. Allergy appl. Immun., 49, 255 - 270 (1975)
- 48 ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and M.M. HORNBROOK:
Physico-chemical properties of human reaginic antibody.
IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier
of reaginic activity.
J. Immunol., 97, 75 (1966)
- 49 JORDE, W. and H.F. LINSKENS:
Pollen als Allergenträger.
Allergologie, Jahrg. 1, Nr. 1, 1978, S. 7 - 10
- 50 KÄMMERER, H. und H. MICHEL:
Allergische Diathese und allergische Erkrankungen.
J. F. Bergmann Verlag, München, 3. Auflage (1956)
- 51 KALLOS, P. und H.D. SCHLUMBERGER:
Allergie und allergische Krankheiten.
Medizin von heute 26, Troponwerke (1978)
- 52 KERSTEN, W., G.T. HOEK:
Die Pollinose aus biologischer und klinischer Sicht.
Med. Klin., 72, 669 - 673, 1977
- 53 KLEINER, H., J.A. ARKINS, M. LAUWASSER:
Correlation between date of birth and pollen sensitivity.
Annals of Allergy Volume 34, May, 1975

- 54 KOHLER, P.F. and R.S. FARR:
Quantitative comparison of immunoglobulins in atopic
(reaginic) and nonatopic (nonreaginic) individuals:
Higher gamma - D levels in atopic sera.
J. Allergy, 39, 311 - 322 (1967)
- 55 KOIVIKKO, A.:
IgA deficiency and infantile atopy.
Lancet, Vol. II, 668 - 669 (1973)
- 56 KOIVIKKO, A.:
Childhood Asthma in Finland. A Survey of 559 Patients.
Acta Allergologica, 29, 30 - 72 (1974)
- 57 KULMAR, L., R.W. NEWCOMB, K. ISHIZAKA, E. MIDDLETON Jr.
and M.M. HORN BROOK:
IgE levels in sera of children with asthma.
Pediatrics, 47, 848 - 856 (1971)
- 58 LAFFERTY, K.J., K.Z. WALKER, R.G. SCOLLAY, V.A.A. KILBY:
Allogenic interactions provide evidence for a novel
class of immunological reactivity.
Transplant. Rev. 12, 198 - 228, (1972)
- 59 LAWRENCE, H.S.:
Transfer factor.
Advanc. Immunol. 11 (1969) 196
- 60 LAWTON, A.R., K.S. SELF, S.A. ROYAL, M.D. COOPER:
Ontogeny of B-lymphocytes in the human fetus.
Clin. Immunol. Immunopathol. 1, 84 - 93 (1972)

- 61 LEDERBERG, J.:
Genes and antibodies.
Science 129: 1649, 1959
- 62 LEVINE, B.B., R.H. STEMBER and M. FOTINO:
Ragweed hay fever: genetic control and linkage to
HL-A haplotypes.
Science 178: 1201 (1972)
- 63 LEVINE, B.B., A. OJEDA and B. BENACERRAF:
Studies on artificial antigens. III.
The genetic control of the immune response to haptens
poly-1-lysine conjugates in guinea pigs.
J. exp. Med. 118: 953 (1963)
- 64 LINSKENS, H.F.:
Pollen.
In: Handbuch der Pflanzenphysiologie. W. RUHLAND. Bd.XVIII,
Springer, Berlin 1967
- 65 LOKE, Y.W.:
Immunology and Immunopathology of the Human Foetal-
Maternal Interaction.
Elsevier/North-Holland Biomedical Press Amsterdam - New
York - Oxford 1978
- 66 MARSH, D.G.:
Allergy. A model for studying the genetic of human immune
response.
In: JOHANNSON, S., A. STRANDBERG u. B. UVNÄS: Molecular
and biological aspects of the acute allergic reaction.
Plenum Press, New York and London 1976

- 67 MARTENSSON, L. and H.H. FUDENBERG:
Gm genes and Gamma G-globulin synthesis in the human fetus.
J. Immunol. 94, 514 - 520 (1965)
- 68 MATTHEW, D.J., B. TYLOR, A.P. NORMANN, M.W. TURNER,
J.F. SOOTHILL:
Prevention of eczema.
Lancet Vol. I, no. 8007, 321 - 324 (1977)
- 69 MICHEL, H.:
Die allergische Diathese.
In: G. Filipp: Allergologie.
Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing (1980)
- 70 MORELL, A., F. SKVARILL, S. BARANDUN:
IgE Subklassen der menschlichen Immunglobuline.
S. Karger, Basel 1975
- 71 MORRIS, P.J.:
Histocompatibility systems, immune response and disease
in man.
Contemporary topics in immunobiology, vol. 3, p. 141
(Plenum Publishing, New York 1974)
- 72 MORRISON SMITH, J.:
Immune tolerance and pollen allergy.
Lancet 1: 307, 1970
- 73 MÜLLER, U.:
Neuere Erkenntnisse der antiallergischen Pharmakotherapie.
Med. Klin. 72, 1901 (1977)

- 74 OEHLING, A. und C.D. CISCI:
Rolle der T- und B-Lymphozyten bei allergischen Krankheiten.
Allergie und Immunologie, 26, 127 - 136 (1980), J. A. Barth, Leipzig
- 75 OGRA, P.L. and S.S. OGRA:
Local antibody response to poliovaccine in the human female genital tract.
J. Immunol. 110, 1307 - 1311 (1973)
- 76 OGRA, S.S., P.L. OGRA, J. LIPPES and T.B. TOMASI:
Immunohistologic localization of immunoglobulins, secretory component, and lactoferrin in the developing human fetus.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 139, 570 - 574 (1971)
- 77 ORGEL, H.A., R.N. HAMBURGER et al.:
Development of IgE and allergy in infancy.
J. Allerg. Clin. Immunol., 56 (4), 296 - 307 (1975)
- 78 PALMA-CARLOS, A.G. and M.L. PALMA-CARLOS:
Immunoglobulins IgG, IgA und IgM in allergic diseases.
Acta Allergologica, 26, 161 - 180 (1971)
- 79 PAULI, G., J.C. BESSOT, C. HIRTH, R. THIERRY:
Dissociation of house dust allergies.
J. Allergy Clin. Immunol. 63, 245 - 252 (1979)
- 80 PEARSON, D.J., D.L.J. FREED, G. TAYLOR:
Respiratory allergy and month of birth.
Clinical Allergy, 1977, Volume 7, pages 29 - 33

- 81 PEPYS, J., J.A. FAUX, J.L. LONGBOTTOM, D.S. MCCARTHY and F.E. HARGREAVE:
Candida albicans precipitins in respiratory disease in man.
J. Allergy, 41, 305 (1968)
- 82 PETIT, J.C., A. GALINHA and J.C. SALOMON:
Immunoglobulins in the intestinal content of the human fetus with special reference to IgA.
Eur. J. Immunol. 3, 373 - 375 (1973)
- 83 PRAUSNITZ, C. und H. KÜSTNER:
Studien über die Überempfindlichkeit.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. (1921)
- 84 RATNER, B., D.E. SILBERMANN, J. GREENBURGH:
Allergy - its distribution and the hereditary concept.
Ann. Allergy 9: 1 (1952)
- 85 REED, C.E.:
The failure of antepartum or neonatal exposure to influence the later development of grass sensitivity.
J. Allerg. 29: 300 (1958)
- 86 RICCI, M., S. ROMAGNI, G. BILIOTTI:
Mite and house dust allergy.
Excerpta Medica International Congress Series No. 323,
Allergology; Tokyo, October 14 - 20, (1973)
- 87 ROWE, D.S. and J.L. FAHEY:
A new class of human immunoglobulins. I. A unique myeloma protein. II. Normal serum IgD.
J. exper. Med. 121, pp. 171 ff, 185 ff. (1965)

- 88 RUBIN, J.M., N.S. WEISS:
Practical points in Allergy.
Hans Huber Publishers Bern-Stuttgart-Vienna 1974
- 89 SALA, D.:
Some remarks in the interrelationship between virus
diseases and allergy of the upper respiratory tract.
V. Eur. Allergiekongr., Basel 1962
- 90 SCHMUTZLER, W.:
Neuere Aspekte zur Pharmakologie der Antiasthmatica.
Atemwegs- und Lungenkrankheiten 3:1 (1977)
- 91 SCHWARTZ, M.:
Heredity in bronchial asthma.
Acta Allergol., Suppl. II 5 (1952)
- 92 SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976
- 93 SIEMENS, H.W.:
Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung - ihre Methodik -
ihre bisherigen Ergebnisse.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen- Heidelberg 1974
- 94 SPAIN, W.C. and R.A. COOK:
Studies in specific hypersensitivity.XI. The familial
occurrence of hayfever and bronchial asthma.
J. Immunol., 9, 521 (1924)

- 95 SPIEKSMA, F.Th.M., M.I.A. SPIEKSMA-BOEZEMAN:
The mite fauna of house dust with particular reference
to the house-dust mite.
Dermatophagoides pteronyssinus (Trouessart, 1897),
(Psoroptidae: Sarcoptiformes).
Acarologia 9, 226 (1967)
- 96 Stenius, B.:
Skin and provocation tests with Dermatophagoides
pteronyssinus in allergic rhinitis.
Comparison of prick and intracutaneous skin test methods
and correlation with specific IgE.
Acta Allerg. (Kbn.) (1973)
- 97 STITES, D.P., M.C. CARR and H.H. FUDENBERG:
Ontogeny of cellular immunity in the human fetus.
Development of responses to phytohaemagglutinin and to
allogenic cells.
Cell. Immunol. 11, 257 - 271 (1974)
- 98 STORCK, H.:
Allergie, Theorie und Praxis.
Verlag Hans Huber, Bern 1973
- 99 SZENTIVANYI, A.:
The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in
bronchial asthma.
J. Allergy 42 (1968) 203
- 100 TAN, K.Y., R. VOORHORST:
Hay fever and month of birth.
Allergol. et Immunopathol., vol. VI, 9, 1978

- 101 TAYLOR, B., A.P. NORMAN, H.A. ORGEL, C.R. STOKES,
M.W. TURNER, J.F. SOOTHILL:
Transient IgA deficiency and the pathogenesis of
infantile atopy.
Lancet, II, 111 (1973)
- 102 THAL, W., W. LEUPOLD und P. WUNDERLICH:
Asthma bronchiale im Kindesalter.
VEB Georg Thieme, Leipzig (1977)
- 103 THORSBY, E., A. ENGESET and S.O. LIE:
HLA-antigens and susceptibility to disease.
Tissue Antigens 1: 147 - 152 (1971)
- 104 TYMPNER, K.-D. und F. NEUHAUS:
Immunmangel bei Kindern.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1976
- 105 Van FURTH, R., H.R.E. SCHUIJT and W. HIJAMS:
The immunological development of the human fetus.
J. exp. Med. 122, 1173 - 1188 (1965)
- 106 VOORHORST, R.:
Basic facts of allergy.
H.E. Stenfert, Kroese N.V., Leiden 1962
- 107 VOORHORST, R., F.Th.M. SPIEKSMÄ:
Fünfzehn Jahre Hausstaubmilbenforschung in Leiden.
Allergologie, Jahrgang 1, Nr. 2, S. 93 - 101 (1978)
- 108 VOORHORST, R., F.Th.M. SPIEKSMÄ and H. VAREKAMP:
House-Dust. Atopy And The House-Dust Mite.
Leiden 1969, Stafleu's Scientific Publishing Company

- 109 VOORHORST, R., M.I.A. SPIEKSMABOEZEMAN, F.Th.M. SPIEKSMABOEZEMAN:
Is a mite the producer of the house dust allergen?
Allergie und Asthma 10, 329 (1964)
- 110 VORLÄNDER, K.-O.:
Praxis der Immunologie. Grundlagen, Methoden, Klinik.
Thieme, Stuttgart, 1976
- 111 WECK, A.L. de:
HLA and Allergy.
Monogr. Allergy, vol. 11, pp. 3 - 18 (Karger, Basel, 1977)
- 112 WIENER, A.S., J. ZIEVE, J.H. FRIES:
The inheritance of allergic disease.
Ann. Eng. 7, 141 (1936)
- 113 WOLFF-EISNER, A.:
Das Heufieber, sein Wesen und seine Bedeutung.
Lehmann, München 1906

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchten wir Herrn Professor Dr. med. Hermann Michel recht herzlich für die Überlassung des Themas und die uns jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Beratung danken.

Bei Frau Diplomstatistikerin K. Schmidt bedanken wir uns für einige kritische Hinweise zum statistischen Teil unserer Arbeit.

Unser Dank gilt auch Frau Katharina Bärlein für die Hilfe und Anregung bei der statistischen Auswertung unserer Daten mit dem SPSS-System.

Ferner gilt unser Dank Herrn Nowoitnik und Mitarbeiter für die Hilfestellung beim graphischen Teil unserer Arbeit.

Nicht zuletzt danken wir Frau Stern für ihren wertvollen Einsatz bei den Schreibarbeiten und allen, die uns in irgendeiner Weise positiv unterstützt haben.

LEBENS LAUF

Am 12. 02. 1949 wurde ich als Tochter des Verkaufs-
direktors Gerhard Barth und seiner Ehefrau Gisela,
geb. Schirmer, in Jüterbog, Bez. Potsdam geboren.

Ab 1955 besuchte ich die dortige Grundschule.

1958 verließ meine Familie die DDR und ich beendete
den Grundschulbesuch in Westberlin.

Im Anschluß daran besuchte ich das Askanische Gymna-
sium in Berlin-Tempelhof, wo ich am 04. 02. 1969
die Reifeprüfung ablegte.

Von 1970 bis 1973 studierte ich an der Fachhoch-
schule für Sozialarbeit und Sozialpädagogik in
Berlin-Schöneberg. Am 07. 03. 1973 schloß ich dieses
Studium als graduierte Sozialpädagogin ab.

Danach arbeitete ich in verschiedenen Bereichen des
Öffentlichen Dienstes und erhielt 1974 die Staat-
liche Anerkennung als Sozialarbeiterin.

Im WS 1973/74 nahm ich das Studium der Humanmedizin
an der Freien Universität Berlin auf.

1976 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1977 den
ersten Teil und 1979 den zweiten Teil der Ärztlichen
Prüfung.

Am 14. 07. 1978 heiratete ich den Regieassistenten
Lothar Stößer.

Von 1979 bis 1980 absolvierte ich das Praktische
Jahr und legte den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung
am 31. 07. 1980 ab.

Am 05. 08. 1980 erhielt ich die Approbation als Ärztin.

Seit dem 01. 11. 1980 bin ich als Assistenzärztin in
der Anästhesie-Abteilung des Krankenhauses Neukölln
tätig.

LEBENS LAUF

18. 9. 1945 Geboren in Berlin-Zehlendorf
Vater: Gebhardt Meibauer, Apotheker
Mutter: Hildegard Meibauer, geb. Marchel
- 1952 - 1958 Grundschule, Berlin-Zehlendorf
- 1958 - 1963 Gymnasium, Berlin-Steglitz
- 1964 - 1966 Landeslehranstalt für med. techn. Assistenten, Berlin-Moabit
- 1966 Staatsexamen als med. techn. Assistentin
- 1966 - 1968 Berufspraktikum Bakteriologie, Tätigkeit als med. techn. Assistentin
- 1968 Eheschließung mit Dipl. Ing. Hermann Stawitzke
- 1968 Geburt des ersten Kindes
- 1971 Geburt des zweiten Kindes
- 1970 - 1972 Besuch des Berlin-Kollegs
- 1973 Reifeprüfung
- 1973 Aufnahme des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
- 1977 Famulaturen in einer Allgemein- und einer urologischen Praxis
- 1979 - 1980 Praktisches Jahr: Gynäkologie, Universitätsfrauenklinik Pulsstraße, Innere Medizin, Krankenhaus Moabit, Chirurgie, Krankenhaus Moabit
- 1980 Ärztliche Prüfung
- 1980 Approbation
- Seit 1980 Assistenzärztin am Ev. Krankenhaus Schönow in Berlin-Zehlendorf

